Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 Juillet 2023 à POITIERS

Par Madame LAMBALLAIS Clémence

La pholcodine : de sa vente libre à son retrait du marché

Composition du jury

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités

Membres : Monsieur, BROUSSÉ Matthieu, Biologiste, Universal Medica

Directeur de thèse : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)

- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie **– Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Je remercie tout d'abord le Professeur Bernard FAUCONNEAU qui a accepté de présider le jury de cette thèse.

Je remercie le Docteur Madame Stéphanie PAIN de m'avoir accompagné dans la rédaction de cette thèse, ainsi que pour sa présence pendant ces années d'étude de Pharmacie.

A Matthieu BROUSSÉ, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury thèse.
Merci pour ton aide précieuse, ton savoir, la richesse de tes conseils, ta disponibilité sans faille et enfin, ton humour. J'ai de la chance de t'avoir comme manager et c'est un plaisir de travailler avec toi !

A Guylène PAGE, ma « prof référente » de pharmacie, merci pour votre soutien durant ces années d'étude. Nos échanges ont toujours été enrichissants.

A toute l'équipe de St Cloud, merci pour tous ces fous rires, pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et enfin, pour toutes les soirées « after work » ou pots de départ qu'on ne compte plus…
Je remercie particulièrement Isis avec qui je passe toujours de bons moments à la fois au travail mais aussi lors de soirées ou encore lors de notre expédition à Toulouse.

A toute l'équipe de La Rochette, merci pour votre bienveillance, votre bonne humeur et votre soutien. La perspective de vous retrouver toutes les semaines est toujours un plaisir !
Mention spéciale à Héloïse, ma voisine de bureau, mon amie, les journées passent bien vite avec toi et je ne compte plus les fous rires qu'on a eu ensembles… Merci d'être là, tout simplement.

A Benjamin et Alexandra qui ont parsemé mes années d'étude de moments inoubliables. Merci pour votre fidélité !

A Paul-Alexis, merci pour ta patience, ton soutien dans la vie et pour tous ces moments de décompression avec toi.

Merci à Grégoire pour cette formation « références biblio » de qualité !

Merci à mes grands-parents, pour leur enthousiasme à chaque année réussie.

A mes sœurs et mon frère en or, Céline, Héloïse et Pierre, merci de votre présence de tous les jours malgré notre éloignement géographique, merci pour vos encouragements et votre soutien. J'ai la chance d'être votre sœur et d'avoir grandi à vos côtés.

Enfin et surtout, à mes parents, sans qui rien n'aurait été possible. Merci d'avoir cru en moi (parfois plus que moi) pendant mes concours PACES puis pendant mes longues années d'étude de Pharmacie (qui n'ont pas été de tout repos pour vous aussi !). Votre soutien de tous les jours et votre accompagnement m'ont permis de clôturer mes années d'étude de Pharmacie. Merci encore pour votre aide, votre amour, vos petits soins à la maison et votre bienveillance.

Table des matières

I. Introduction 9

II. La pholcodine - Généralités 11

A. Origine 11

B. Synthèse 11

C. Indications et posologies 12

D. Effets indésirables 13

E. Mises en garde spéciales 13

F. Contre-indications et interactions médicamenteuses ou autres formes d'interaction 13

G. Pharmacologie 14

1. Pharmacocinétique 14
2. Pharmacodynamie 15

H. Présentations en France 15

I. Historique 15

1. Études précliniques 16
2. Études cliniques 17
3. Conclusions 21

III. Toxicologie 23

A. Mésusages 23

1. L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) .. 23
2. Études et Eudravigilance 26
   a) Définition d'EudraVigilance et ses applications 27
   b) EVDAS 29
      b.1) Les e-RMR 30
      b.2) Les line listings 31
      b.3) Les rapports « active substance grouping » 32
   c) Les résultats avec la pholcodine et interprétations 32

B. Rôle potentiel dans la sensibilisation aux agents bloquants neuromusculaires 36

1. Définition des allergies croisées 36
2. Définition des agents bloquants neuromusculaires 36
3. Hypothèse de la pholcodine 38

IV. Les réévaluations de la balance bénéfice risque de la pholcodine 41

A. Les procédures liées aux questions de sécurité 41

1. Déroulement des procédures des Articles 31 et 107i 41
2. Transmission au CHMP ou au CDMh 42

B. Chronologie des évènements en 2011 45

1. Déclenchement de la saisine et ses raisons 45
2. Avis du CHMP 45
3. Conclusion du CHMP approuvée par la Commission Européenne 47
4. Étude de sécurité post-autorisation (PASS) 47

C. Mise en garde de l'ANSM pendant l'épidémie COVID-19 48

D. L'étude australienne 48

E. Résultats de l'étude post-autorisation 49

F. Déclenchement de la procédure 107i et réévaluation 52

G. Conclusions des différentes instances 54

V. Conclusion 56

Liste des abréviations

- e-RMR : Electronic Reaction Monitoring Report
- AFSSAPS / ANSM : Agence Nationale de Sécurité des médicaments et des produits de santé
- ALPHO : AnaphyLaxie aux curares et exposition à la PHOlcodine
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- AQ : Ammonium Quaternaires
- AVP : Accident de la Voie Publique
- CE : Commission Européenne
- CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
- CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human
- DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
- EMA : European Medecines Agency
- EV : EudraVigilance
- GVP : Good Pharmacovigilance Practices
- HGLT : High Level Group Terms
- HLT : High Level Terms
- IgE : Immunoglobulines E
- LLT : Lowest Level Terms
- MAH : Marketing Authorization Holder
- MeDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
- NBMA : Neuromuscular Blocking Agents
- PASS : Post Authorisation Safety Studies
- PGR : Plan de Gestion de Risque
- PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- RCP : Résumé caractéristique du produit
- ROR : Reporting Odds Ratio
- SMQ : Standardised MedDRA query
- SOC : System Organ Class
- UE : Union Européenne
- XEVPMD : eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary

Liste des figures

Figure 3 : Codéine *11*
Figure 2 : Morphine *11*
Figure 1 : Pholcodine *11*
Figure 5 : Décès en lien direct avec des opioïdes licites (hors médicaments de substitution aux opiacés) - D'après les rapports d'enquête DRAMES *25*
Figure 6 : Hiérarchie de la terminologie de MedDRA *28*
Figure 7 : Page d'accueil d'EudraVigilance - EMA *29*
Figure 8 : Exemple de recherche e-RMR avec la pholcodine - EMA *30*
Figure 9 : Exemple de recherche line listing avec la pholcodine - EMA *31*
Figure 10 : Extrait de cas d'Eudravigilance *33*
Figure 11 : Ammonium quaternaire *37*
Figure 12 : Amine tertiaire *37*
Figure 14 : Organigramme de l'étude ALPHO - d'après Mertes et al. *50*

I. Introduction

La toux est le motif de consultation le plus fréquent en médecine générale car elle peut altérer de façon significative la qualité de vie, autant sur le plan somatique que psycho-social.

La toux se définit comme étant une expulsion brusque et sonore de l'air contenu dans les poumons. C'est un réflexe mis en jeu pour aider à l'extériorisation des sécrétions bronchiques, trachéales et laryngées, ou pour répondre à toute irritation.

Elle peut être définie en fonction de sa durée permettant une première distinction :

- La toux aigue est inférieure à 3 semaines, secondaire aux infections respiratoires hautes d'origine virale
- La toux subaiguë est comprise entre 3 et 8 semaines
- La toux chronique est supérieure à 8 semaines, nécessite une prise en charge spécifique

La toux peut aussi être grasse ou sèche, les traitements utilisés ne seront donc pas les mêmes.

Les médicaments contre la toux existent dans une variété de formulations et de combinaisons pharmacologiques dont certains sont accessibles sans ordonnance.
Ils sont souvent pris autant pour les infections virales que bactériennes des voies respiratoires, ils sont donc largement utilisés au sein de la population.

Il existe les traitements contre une toux sèche comme par exemple les antitussifs opiacés ou les antitussifs antihistaminiques ; et les traitements contre une toux grasse comme les fluidifiants bronchiques.

Parmi les antitussifs opiacés indiqués dans les toux non productives, il existe : la pholcodine qui a été commercialisée depuis les années 1950 dans le monde, et en 1970 en France.

La pholcodine présentait un profil d'efficacité intéressant et de sécurité meilleur que la plupart des opioïdes présents sur le marché. De plus, la pholcodine n'engendrait aucune dépendance ou tolérance. Cependant, en 2011, elle a fait l'objet d'une réévaluation de sa balance bénéfice/risque à cause d'une interaction médicamenteuse avec les agents bloquants neuromusculaires, conduisant une dizaine d'années plus tard à son retrait définitif du marché.

Dans cette thèse, nous aborderons tout d'abord les généralités concernant la pholcodine à travers son développement, sa pharmacologie et l'historique de son profil de sécurité et d'efficacité.

Puis dans une deuxième partie, nous étudierons sa toxicologie en décrivant les mésusages et son rôle potentiel dans la sensibilisation aux agents bloquants neuromusculaires.
Et enfin, la troisième partie portera sur les raisons de son retrait de mise sur le marché à travers les deux réévaluations de la balance bénéfice/risque de la pholcodine.

II. La pholcodine - Généralités

A. Origine

La pholcodine est un composé hémi-synthétique à partir d'opium qui fait partie de la famille des opiacés. [1,2]

Un composé hémi-synthétique est une substance résultant d'un procédé de fabrication particulier à partir de molécules naturelles modifiées. [3]

L'opium est extrait de la plante nommée pavot somnifère ou *Papaver somniferum* dont le fruit est une capsule ovoïde qui exsude, après incision, un latex blanc et riche en alcaloïdes. [4]

On distingue les opiacés des opioïdes.
Les opiacés (opium, morphine, codéine) constituent des dérivés naturels du pavot, alors que les opioïdes sont des composés hémi-synthétiques (héroïne, buprénorphine, pholcodine) ou synthétiques (fentanyl). [5]

B. Synthèse

Le procédé de synthèse de la pholcodine, dont le nom chimique est 3-morpholinoéthylmorphine ($C_{23}H_{30}N_2O_4$), a été décrit pour la première fois en France en 1950 par Chabrier P et al. [1]

La pholcodine est un éther d'alkyl de la morphine, formé par le remplacement de l'atome d'hydrogène phénolique par un groupe morpholinoéthyle. Il existe des similitudes structurelles entre la morphine, la codéine et la pholcodine (comme présentée dans les Figure 1, 2 et 3 ci-dessous).

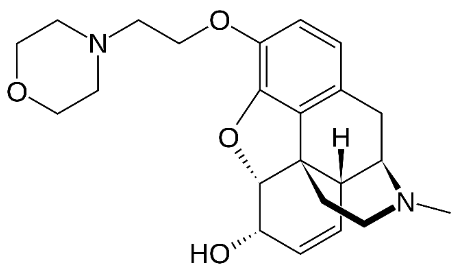

Figure 1 : Pholcodine

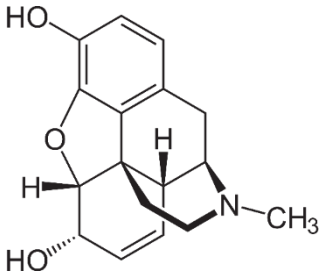

Figure 2 : Morphine

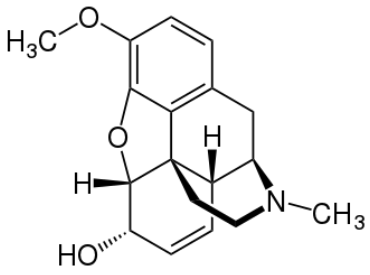

Figure 3 : Codéine

Les trois molécules contiennent la même structure pentacyclique fusionnée, mais le groupe hydroxyle libre de la molécule de morphine est remplacé par un groupe méthyle dans la codéine, et par un groupe morpholinoéthyle dans la pholcodine. [1]

C. Indications et posologies

La pholcodine est indiquée dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes (toux sèche) chez les enfants et les adultes durant un temps limité (de l'ordre de quelques jours).

Elle appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des antitussifs.

Les spécialités à base de pholcodine se présentent sous forme de sirops.

Son utilisation usuelle est [6]:

- Chez l'adulte : 15ml par prise à renouveler si besoin, sans dépasser 4 prises par jour ;
- Chez l'enfant de 35 à 50 kg (12 à 15 ans) : 5 ml par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 6 prises par jour ;
- Chez l'enfant de 20 à 35 kg (6 à 12 ans) : 2,5 ml par prise, à renouveler si besoin, sans dépasser 6 prises par jour ;
- Chez l'enfant de 15 à 20 kg (30 mois à 6 ans) : 2,5 ml par prise, à renouveler si besoin, 2 à 3 fois par jour.

La dose thérapeutique quotidienne de pholcodine à ne pas dépasser est de :

- 90 mg chez l'adulte ;
- 1 mg/kg/jour chez l'enfant de 6 à 15 ans ;
- 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant de 30 mois à 6 ans.

Dans tous les cas, chaque prise doit être espacée d'au moins 4h.

D. Effets indésirables

La pholcodine peut provoquer [6] :

- Des affections du système immunitaire (réaction d'hypersensibilité, prurit, urticaire, angiodème, choc anaphylactique) ;
- Des affections du système nerveux (somnolence, vertiges) ;
- Des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (bronchospasmes, dyspnée) ;
- Des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

E. Mises en garde spéciales

Certaines précautions sont à prendre en compte avec la pholcodine [6] :

- En cas de toux productive, il ne faut pas utiliser des produits à base de pholcodine. En effet, les toux productives sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire ;
- Il ne faut pas associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif ;
- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées ;
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique ;
- Les sujets âgés ou les insuffisants hépatiques auront une posologie usuelle diminuée par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte ;
- Une réactivité croisée entraînant des réactions allergiques graves (anaphylaxie) a été signalée entre la pholcodine et les curares utilisés lors d'anesthésie.

F. Contre-indications et interactions médicamenteuses ou autres formes d'interaction

La pholcodine est contre-indiquée dans les situations suivantes [6] :

- Hypersensibilité à la substance active ;
- Insuffisance respiratoire ;
- Toux de l'asthmatique ;
- Enfant de moins de 30 mois ;
- Pendant les 3 derniers mois de grossesse ;
- Pendant l'allaitement (passage dans le lait maternel).

Il existe plusieurs interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction [6]:

- Avec les médicaments sédatifs (benzodiazépines, antihistaminiques H1 etc…) : majoration des effets dépresseurs du système nerveux central ;
- Oxybate de sodium, analgésiques morphiniques agonistes, méthadone, barbituriques, benzodiazépines et apparentés : majoration de la dépression respiratoire pouvant entraîner une altération de la vigilance, un coma et décès
- Médicaments atropiniques : risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère ;
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la pholcodine.

G. Pharmacologie

1. Pharmacocinétique

Après sa commercialisation dans les années 1970, deux études principales réalisées en 1986 et 1988 [7,8] ont décrit les données de pharmacocinétique de la pholcodine.

La pholcodine est complètement et rapidement absorbée après l'administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 4 à 8 heures après l'ingestion.

Le lien avec les protéines plasmatiques est de 23,5%.

Son métabolisme est principalement hépatique et se déroule très lentement.

Une autre étude de pharmacocinétique [9] a montré que la pholcodine se conjugue à l'acide glucuronique avec environ 15% de la dose de pholcodine excrétée dans l'urine sous forme de glucuronide et 25% sous forme de pholcodine non conjuguée. Enfin, 0,5 à 1% de la dose de pholcodine ingérée est métabolisée en morphine par le cytochrome P450 2D6 et est excrétée dans les urines.

Sa clairance moyenne rénale est de 137 $ml.min^{-1}$ avec une demi-vie moyenne d'élimination qui s'étend de 37h à 51h selon les études menées.

2. Pharmacodynamie

L'action pharmacologique de la pholcodine s'exerce au niveau du système nerveux central en augmentant le seuil de déclenchement du centre de la toux. Plus précisément, la pholcodine inhibe le passage du stimulus tussigène au niveau des neurones de la *medulla obloganta* ; structure décrite comme étant le centre de la toux. À forte dose (selon une relation dose dépendante), elle déprime également l'activité du centre respiratoire (moindre que celle de la codéine).[10]

H. Présentations en France

Les spécialités à base de pholcodine ont été commercialisées en France dans les années 1970 et étaient disponibles dans plusieurs formulations différentes jusqu'en 2012, soit comme principe actif unique, soit en combinaison avec d'autres médicaments, comme la chlorphénamine et biclotymol, chlorphénamine seule, le gaïacol ou l'érysimum.[11]

La chlorphénamine est un antihistaminique de première génération à effet sédatif et anticholinergique. [12]
Le biclotymol est un antiseptique de la classe des biphénols destinés aux affections de la bouche et de la gorge. Il a un effet antalgique et anti-inflammatoire.[13]
Le gaïacol est un expectorant utilisé dans la prise en charge d'antisepsies, dans la prise en charge de toux sèches ou encore dans la prise en charge d'inflammations des voies aériennes supérieures.[14]
Enfin, l'érysimum est une plante à visée antitussive. [15]

Les spécialités à base de pholcodine commercialisées en France sont par exemple :
- DIMETANE SANS SUCRE 133mg/ml, sirop (BIOCODEX)
- BIOCALYPTOL 6,55mg/5ml SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au malitol liquide (ZAMBON)
- BIOCALYPTOL, sirop (ZAMBON)
- PHOLCODINE BIOGARAN 6,55mg/5ml, sirop (BIOGARAN)

I. Historique

Pendant une quarantaine d'année, les spécialités à base de pholcodine étaient en vente libre dans les officines.

Des études chez l'animal puis chez l'Homme mettaient en évidence l'efficacité et la sécurité significatives de la pholcodine.

1. Études précliniques

Findlay et al. (1988) ont fait une revue de la littérature dans laquelle ils ont décrit les études précliniques menées par différents auteurs. [1]

Le premier article décrit par Findlay est celui de Chabrier et al. (1950) dans lequel les auteurs ont fourni les premières données comparatives sur la pholcodine et la codéine chez plusieurs espèces animales.
Ils ont notamment établi que la pholcodine était 5 à 7 fois moins toxique chez la souris que la codéine.
La pholcodine avait un effet dépresseur sur les centres respiratoires et de la douleur chez le lapin, elle ne provoquait pas de contraction de l'intestin chez le cobaye et elle avait un effet anticonvulsivant, contrairement à la codéine.

Chabrier et al. ont aussi mis en évidence des effets similaires à ceux de la codéine comme une diminution de la tension artérielle, une dépression cardiaque et une rétention urinaire lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse à des chiens, mais ces effets disparaissaient 10 minutes après l'administration du produit.

Chabrier et al ont souligné la supériorité des effets antitussifs de la pholcodine par rapport à la codéine, qui a également été observée chez les chats par May & Widdicombe et Green & Ward [16].

L'effet analgésique observé chez le lapin a cependant été décrit par Eddy et al. (1969) comme beaucoup moins efficace que celui de la codéine dans le cas de la souris [17].

Étant un dérivé morphinique, la pholcodine est susceptible de provoquer une dépendance et une tolérance. [18]

Les phénomènes de tolérance ont été étudiés par Giudicelli et al. (1950) qui ont mis en évidence qu'aucune diminution de l'action antitussive n'est apparue chez les patients ayant reçu régulièrement de la pholcodine pendant plusieurs mois.

L'absence de dépendance a été notamment établie par le Dr Harris Isbell grâce la méthode provenant de l' « Addiction Research Center » de Lexington qui est une méthode développée lors d'essais évaluant la capacité d'un analgésique à engendrer la dépendance. Ces études étaient réalisées avec des patients volontaires ayant des antécédents d'abus d'opiacés. [19]

Dans ces études, six morphinomanes ont été brusquement sevrés et ont reçu de la pholcodine quelques heures après l'apparition du syndrome de sevrage. En dehors d'une diminution de la fréquence respiratoire, aucune modification des symptômes de sevrage n'a été constatée. Il s'agit d'une démonstration de la dépendance négative.

La dépendance est un trouble du contrôle de la consommation résultant d'une utilisation répétée ou continue.
Elle se caractérise par une forte envie de consommer se manifestant par :

- Une altération de la capacité à contrôler la consommation ;
- Une priorité croissante accordée à la consommation par rapport à d'autres activités ;
- La persistance de la consommation malgré les dommages ou les conséquences négatives.

Les caractéristiques physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, comme la tolérance, les symptômes de sevrage après l'arrêt ou la réduction de la consommation du produit, ou encore l'utilisation répétée d'opioïdes ou de substances similaires pour prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage. [20]

La tolérance se caractérise par une diminution des effets produits par une même dose de drogue et donc une perte de sensibilité à la substance. L'usager de drogues, pour ressentir les mêmes effets, doit consommer des doses de plus en plus fortes ou augmenter la fréquence des prises. [21]

2. Études cliniques

Heffron, 1961 [22]
Il s'agit d'une étude réalisée chez 54 détenus âgés de 21 à 65 ans souffrant de toux aiguë (n = 19) ou chronique (n = 35). La pholcodine a été administrée pendant plusieurs jours à 7 mois.

La réponse était jugée "excellente" si la toux disparaissait complètement ou nettement dans les 48 heures pour une toux aiguë, ou dans les deux semaines pour une toux chronique.
Une "bonne" réponse était définie comme une amélioration immédiate et un soulagement substantiel en quelques jours pour la toux aiguë, et comme un soulagement modéré et durable pour la toux chronique.

Pour les deux catégories de toux, une réponse a été évaluée comme "passable" en cas de léger soulagement de la toux, et comme "médiocre" en l'absence de réponse.

Les résultats montrent que 78% patients souffrant de toux aiguë ont eu une réponse "excellente" ou "bonne" après l'administration de 10 à 60 mg de pholcodine par jour pendant une durée moyenne de sept jours. Et que 71% des patients souffrant de toux chronique ont eu une réponse "excellente" ou "bonne" après l'administration de 20 à 100 mg de pholcodine par jour pendant une période allant jusqu'à sept mois.

Les effets indésirables ont été considérés comme minimes chez les 19 patients souffrant de toux aiguë. Les effets étaient des nausées et une sensation de brûlures dans la poitrine et la gorge.
Les effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients souffrant de toux chronique. Les effets signalés comprenaient des troubles gastro-intestinaux et de l'anorexie.
Dans les deux groupes, plusieurs participants ont signalé un léger effet tranquillisant.

Le traitement à la pholcodine a été interrompu sans diminution progressive des doses chez les patients participants à l'étude.
Parmi les participants, il y avait 7 patients avec des antécédents de dépendance ou de toxicomanies dont 5 avaient reçu pendant 3 à 4 mois des doses de 80mg par jour. Aucun n'a présenté des symptômes de sevrage, ce qui confirme les résultats observés par Eddy et al. chez le lapin et converge vers l'hypothèse d'absence de risque de dépendance à la pholcodine.

Mulinos et al. 1962 [1]
Les auteurs ont comparé la pholcodine à la codéine et au placebo chez 23 patients hospitalisés âgés de 25 à 71 ans souffrant d'une toux chronique persistante associée à la tuberculose pulmonaire.

Les patients ont reçu 2 à 4 fois par jour pendant 1 à 29 jours :

- Soit de la pholcodine ;
- Soit de la codéine ;
- Soit un placebo.

Les résultats de cette étude ont montré la supériorité de la pholcodine et de la codéine sur le placebo.

Un autre groupe, de 26 patients âgés de 21 à 65 ans, a reçu les trois traitements (pholcodine, codéine et placebo) une fois par jour, en alternance sur une période d'une semaine.

Quatorze patients ont exprimé une préférence pour la pholcodine par rapport à la codéine, et aucun n'a exprimé de préférence pour le placebo, quel que soit l'ordre d'administration.

Lorsque la pholcodine a été arrêtée, aucun des deux groupes n'a présenté de symptômes de sevrage.

Kelly, 1963 [23]
L'auteur publie les résultats de deux études réalisées chez l'enfant.
La première étude portait sur 25 enfants atteints de toux aiguë : pour 19 enfants une suppression complète de la toux a été observée (pour les 6 autres enfants, la suppression de la toux était partielle).

A la suite de cette étude, une étude comparative a été faite chez 53 enfants entre 8 mois et 17 ans :

- un groupe de 26 enfants a reçu de la codéine ;
- un groupe de 27 enfants a reçu de la pholcodine.

Huit d'entre eux recevaient de la pholcodine puis de la codéine (groupe cross over).

Des résultats « bon » (suppression de la toux substantielle) ont été rapportés chez 11% des patients avec la pholcodine et 8% des patients avec la codéine. Dans le groupe *cross over*, aucune différence majeure n'a été mise en évidence entre les deux traitements, avec une efficacité conforme aux résultats des groupes principaux. La seule différence notée était la durée de l'effet plus longue dans le groupe de la pholcodine, 4h contre 3h avec la codéine.

Concernant les effets indésirables rapportés, une enfant a vomi lors de la première administration de pholcodine, le traitement a donc été interrompu. Et dans le groupe codéine, 8 cas de constipation ont été rapportés.

Edwards et al. 1977 [1]
Il s'agit d'une étude dans laquelle 24 adultes souffrant de toux avec expectoration due à une bronchite chronique, ont été observés pendant 5 jours consécutifs à l'hôpital.
Tout au long des cinq jours d'observation, le volume des expectorations était mesuré à 9 heures du matin et toutes les toux étaient enregistrées au moyen d'un magnétophone.
Chaque jour, les patients recevaient l'un des quatre médicaments de l'étude (un le matin et un le soir), prescrits pour 24 heures seulement et attribués dans un ordre aléatoire.

Les médicaments de l'étude comprenaient :

- Pholcodine + un antihistaminique, phényltoloxamine (préparation brevetée dans laquelle la pholcodine et le phényltoloxamine sont attachés à des résines échangeuses d'ions pour donner une libération lente et une action prolongée) ;
- Pholcodine avec résine échangeuse d'ions ;
- Pholcodine sans résine échangeuse d'ions (dont l'action est plus brève) ;
- Placebo.

Les résultats montraient que la pholcodine associée au phényltoloxamine était plus efficace que la pholcodine seule (résinée ou non) pour réduire la toux. Aucune différence significative n'a été observée dans les volumes quotidiens moyens d'expectoration entre les quatre traitements.

Les auteurs ont conclu que l'effet bénéfique de la préparation composée de pholcodine et de phényltoloxamine était sûrement dû au composant antihistaminique.

Equinozzi et al. 2006 [24]
Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en groupes parallèles, contrôlée et en double aveugle entre mars et juin 2005 chez 129 patients.
Le but était de comparer la tolérance et l'efficacité de la pholcodine (n = 62) et du dextrométhorphane (n = 67) dans le traitement de la toux aiguë non productive.
Les patients recevaient le traitement 3 fois par jour pendant 3 jours.

Les auteurs ont également comparé l'efficacité de la pholcodine et du dextrométhorphane et en ont démontré une efficacité similaire dans la réduction de la fréquence de la toux aiguë non productive, autant dans les toux diurnes que dans les toux nocturnes.
L'effet a été observé très tôt après la première prise du traitement avec la pholcodine.

Dix-sept des 129 patients ont rapporté des effets indésirables (6 patients avec la pholcodine et 11 patients avec le dextrométhorphane).
Les effets majoritairement rapportés étaient des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales hautes, diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie), tous résolus en 2 à 3 jours. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave rapporté.
De plus, les scores globaux de tolérance (jugé par l'appréciation du patient) évalués par l'investigateur étaient supérieurs dans le groupe pholcodine.

Les auteurs ont donc conclu que la pholcodine était significativement mieux tolérée que le dextrométhorphane.

Ces résultats confirment l'efficacité de la pholcodine dans le traitement de la toux aiguë sèche.

3. Conclusions

De nombreuses publications ont démontré l'existence de propriétés antitussives efficaces à action centrale de la pholcodine qui est utilisée depuis les années 1950 dans le monde.

Cependant ces études toutes anciennes présentent certaines limites :

- Il n'y avait pas toujours un groupe contrôle ;
- Certains produits à base de pholcodine étaient combinés ;
- Les populations étaient hétérogènes avec des dosages variables ;
- Les études portaient souvent sur des utilisations à court terme.

Néanmoins, les données existantes étaient globalement cohérentes entre elles et ont mis en évidence l'efficacité de la pholcodine dans le traitement de la toux aigue non productive.

Sa tolérance était significativement meilleure que celle des autres antitussifs opiacés sur le marché.
Ses effets indésirables sont connus et couramment rapportés avec les autres spécialités à base d'opiacés et sont atténués.

De plus, la pholcodine n'induit pas d'effet de tolérance ou dépendance. Le risque de mésusage était donc nettement diminué par rapport aux autres opiacés commercialisés.

On définit le mésusage comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. [25]

L'utilisation de la pholcodine a été donc courante, simple et dépourvue d'évènements indésirables majeurs pendant plusieurs décennies. L'absence d'inquiétude pour la pholcodine est tel qu'elle ne faisait même pas partie du plan national français 2019-2022 pour la prévention des surdosages d'opioïdes.
Cependant, plusieurs cas d'intoxications par surdosage (dont certains mortels) ont été rapportés et seront étudiés dans la deuxième partie de la thèse.

Par ailleurs, un phénomène majeur va intervenir dans les années 2010 : une équipe norvégienne met en évidence un risque potentiel de sensibilité croisée entre la pholcodine et les curares utilisés lors d'anesthésie pour intervention chirurgicale.
Sa balance bénéfice sur risque a été remise en question une première fois en 2011-2012, conduisant l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de

santé devenue ANSM le 1er mai 2012) à modifier son statut de prescription en l'inscrivant sur la Liste I des substances vénéneuses.

Les médicaments sur listes I sont des médicaments soumis à prescription médicale et qui ne peuvent ainsi être obtenus que sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme. Ils ne peuvent être délivrés que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance et se présentent avec un encadré rouge (CSP : Art. L.5132-6 et R.5121-36 et R5132-22). [26]

Ce problème a donné lieu à une recherche plus intensive sur ce risque d'allergie croisée pour aboutir en 2022 au retrait du marché des produits contenant de la pholcodine.

III. Toxicologie

A. Mésusages

1. L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)

Depuis 2002, une enquête nationale recense les décès liés à l'abus de médicaments et de substances [27].

Elle a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Les critères d'inclusion sont les décès répondant à la définition définie par l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction ou Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) des « décès liés à la drogue » :

- Psychose due à la drogue (sont pris en compte les décès pour lesquels la drogue est une cause indirecte mais où la relation avec l'usage de drogue est clairement établie) ;
- Dépendance ;
- Toxicomanie sans dépendance ;
- Empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis, d'hallucinogènes, de buprénorphine ou de méthadone ou toute autre substance psychoactive abusée évaluée responsable du décès.

Certains critères d'exclusion sont à respecter :

- Les décès dus à un suicide ;
- Les décès dus à un tiers ;
- Les décès dus à une intoxication accidentelle chez l'enfant ;
- Les décès dus à une intoxication médicamenteuse sans antécédent documenté d'abus aux médicaments impliqués ;
- Les dossiers pour lesquels on trouve une autre cause non liée à une substance psychoactive ;
- Les dossiers insuffisamment documentés ;
- Les décès dus aux Accidents de la Voie Publique (AVP) de conducteurs ou passagers.

Le recueil des données se fait sur une fiche anonyme remplie par un toxicologue expert où différents éléments sont notés (antécédents du sujet, caractéristiques sociodémographiques du sujet, mois du décès, cause probable, résultats de l'autopsie etc…).

Toutes ces données permettront de classer chaque cas :

- Décès direct
    - Cause toxique seule
    - Cause toxique avec pathologie liée à la substance
    - Cause toxique avec pathologie non liée à la substance
- Décès indirect : cause indirectement liée aux substances

Les différents rapports d'enquête DRAMES mettent en évidence une augmentation croissante des décès directement liés à une consommation de pholcodine entre 2013 et 2017, puis une décroissance nette jusqu'à 2021 où le dernier rapport d'enquête révélait 0 décès lié à cette molécule (voir Figure 4).

2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	3	3	2	9	1	2	3	0

Figure 4 : Tableau récapitulatif des décès en lien direct avec la pholcodine, d'après les rapports d'enquête DRAMES

Le tableau ci-dessous met en évidence qu'en 2017, la pholcodine était la 3ème substance responsable de décès directs après la morphine et le tramadol. Cette année correspond à la période où la codéine est passée sur ordonnance obligatoire.

Substances	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343	2016 n = 406	2017 n = 432
morphine	19	10	16	25	**26**
tramadol	5	4	5	7	**11**
pholcodine	1	3	3	2	**9**
fentanyl	3	1	4	5	**5**
codéine	5	5	3	12	**5**
oxycodone	2		1	6	**2**
dextrométorphane				1	**2**
codéthyline					**1**
dihydrocodéine					**1**
rémifentanil					**1**
Total*	35	23	32	58	**57**

Figure 5 : Décès en lien direct avec des opioïdes licites (hors médicaments de substitution aux opiacés) - D'après les rapports d'enquête DRAMES

Le dernier rapport d'évaluation d'usage détourné, de l'abus et de la dépendance aux médicaments antitussifs à base de codéine, éthylmorphine, noscapine ou pholcodine de 2021 a constaté l'impact important de l'arrêté de 2017 avec une forte diminution des spécialités à base de codéine, d'éthylmorphine ou de noscapine mais avec une augmentation de l'utilisation de la pholcodine, possiblement liés aux médecins préférant prescrire cet antitussif aux sujets ayant des antécédents d'abus de codéine. Les ventes augmentées de la pholcodine pourraient expliquer le « pic » des décès observés en 2017.

Ce rapport souligne également que le médicament BIOCALYPTOL® est souvent demandé par les patients, sans avoir réellement conscience du potentiel toxique de la pholcodine qui, à forte dose, est aussi dangereux qu'un opiacé classique.

Après le pic de 2017, une nette diminution des décès en lien avec la pholcodine a été observée : 1 cas en 2018 et 2 cas en 2019.

Cependant, le nombre de cas liés à une intoxication à la pholcodine peut être sous-estimé par l'enquête DRAMES :

- Les suicides avérés et les accidents de la route sont exclus de l'enquête, même lorsque des substances psychoactives sont impliquées dans la survenue du décès ;
- La collecte des données repose exclusivement sur les déclarations volontaires des acteurs de la pharmacovigilance et du médico-légal, et le rapport DRAMES de 2020 montre une variation importante du nombre de déclarations selon les régions géographiques ;
- La pholcodine n'est pas systémiquement recherchée dans les analyses toxicologiques à la recherche des causes de la mort.

Les mésusages sont rapportés en France par les centres d'addictovigilance.

Depuis 2012, les centres d'addictovigilance ont recensé 12 cas signalés concernant la pholcodine.
La synthèse de ces cas met en évidence plusieurs points :

- Il y a une tendance masculine dans la plupart des cas ;
- Il n'y a pas d'âge prépondérant du fait du faible effectif des différentes classes d'âge ;
- Le BIOCALYPTOL® est la spécialité la plus fréquemment rapporté quand elle est connue ;
- Les mésusages représentent 2/3 des problématiques retrouvés, le dernier cas concerne une demande suspecte en pharmacie ;
- Les signes cliniques le plus souvent rapportés sont neurologiques (parésie, amnésie, perte de connaissance, malaise, coma, somnolence, céphalées).

2. Études et Eudravigilance

Afin de faire une analyse la plus complète possible sur les mésusages de la pholcodine, une recherche dans la littérature des cas rapportés ainsi qu'une requête dans la base de données européenne de pharmacovigilance dont le nom est EudraVigilance ont été effectuées par le biais d'un compte EMA professionnel.

a) Définition d'EudraVigilance et ses applications

EudraVigilance [28] est le système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables présumés des médicaments qui ont été autorisés ou qui font l'objet d'essais cliniques dans l'Espace économique européen (EEE). Ce système a été créé par le Règlement (CE) n°726-2004 du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à utilisation vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des médicaments.

L'Agence Européenne des médicaments (EMA) gère le système pour le compte du réseau de réglementation des médicaments de l'Union européenne (UE).

EudraVigilance permet de manière sécurisée :

- L'échange électronique de rapports individuels sur la sécurité des cas (ICSR) entre l'EMA, les autorités nationales compétentes (ANC), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (MAH) et les promoteurs d'essais cliniques dans l'EEE ;
- La détection précoce et l'évaluation d'éventuels signaux de sécurité ;
- D'obtenir de meilleures informations sur les médicaments autorisés dans l'EEE.

Les applications et les systèmes de l'Eudravigilance sont répartis selon leur fonction [29]:

- Création et soumission de données avec :
  - L'Eudravigilance gateway (EV gateway) ;
  - L'Eudravigilance WEB reporting application (EVWEB) ;
- La collecte des données avec :
  - L'Eudravigilance database management system (EVDBMS) ;
- L'analyse de données avec :
  - L'Eudravigilance data warehouse and analysis system (EVDAS) ;
  - L'European database of suspected adverse drug reaction reports (Adrreports.eu).

Deux services y sont associés :

- Dictionnaire des produits européens (XEVMPD : eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary) ;
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

L'XEVMPD est une base de données pour la codification des substances et des médicaments autorisés dans l'EEE par n'importe quelle procédure d'autorisation de mise sur le marché, y compris les médicaments expérimentaux en cours d'études cliniques. Elle a pour but de fournir une description standardisée.

Il est apparu dans le règlement européen n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil, Article 57.

MedDRA [30] est un dictionnaire de terminologie médicale international, cliniquement validé et utilisé par les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique.

MedDRA est organisé selon une hiérarchie à cinq niveaux permettant d'extraire des données par groupes spécifiques ou larges, selon l'effet indésirable recherché.
Le niveau le plus bas de la terminologie (LLT : Lowest Level Terms) offre une spécificité maximale. Les termes de haut niveau (HLT : High Level Terms) et les termes de groupe de haut niveau (HLGT : High Level Grou Terms) facilitent la recherche et la présentation des données en regroupant des termes cliniquement pertinents (voir Figure 6).

Les 27 classes de systèmes d'organes (SOC : System Organe Classes) représentent des axes parallèles qui ne s'excluent pas mutuellement, ce qui permet de les retrouver et de les présenter via différents ensembles de données.

Les termes de regroupement sont prédéfinis dans la terminologie de telle sorte que la sélection d'un terme de saisie entraîne l'attribution automatique de termes de regroupement plus élevés dans la hiérarchie.

Cette pré-définition assure une harmonie dans le codage des cas de pharmacovigilance.

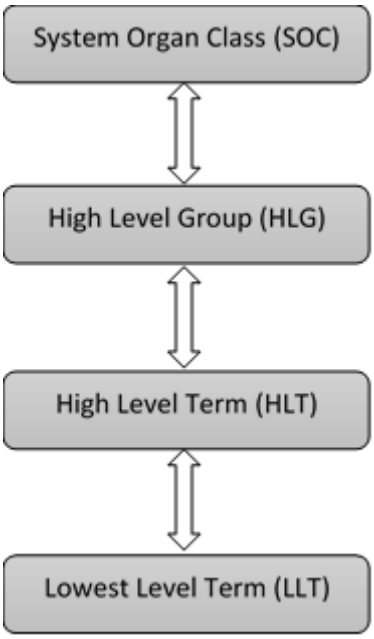

Figure 6 : Hiérarchie de la terminologie de MedDRA

De plus, le dictionnaire MedDRA comprend des requêtes MedDRA standardisées (SMQ : Standardised MedDRA Queries) qui sont des regroupements de mots-clés en rapport avec une pathologie.
Les SMQ sont destinés à faciliter l'identification et l'extraction des rapports de sécurité des cas individuels potentiellement pertinents.

b) EVDAS

La recherche de cas s'est effectuée à partir du portail « Eudravigilance data warehouse and analysis » (EVDAS) qui est le système permettant d'analyser les données de sécurité collectées dans Eudravigilance afin de détecter des signaux de pharmacovigilance et d'évaluer des cas de pharmacovigilance.

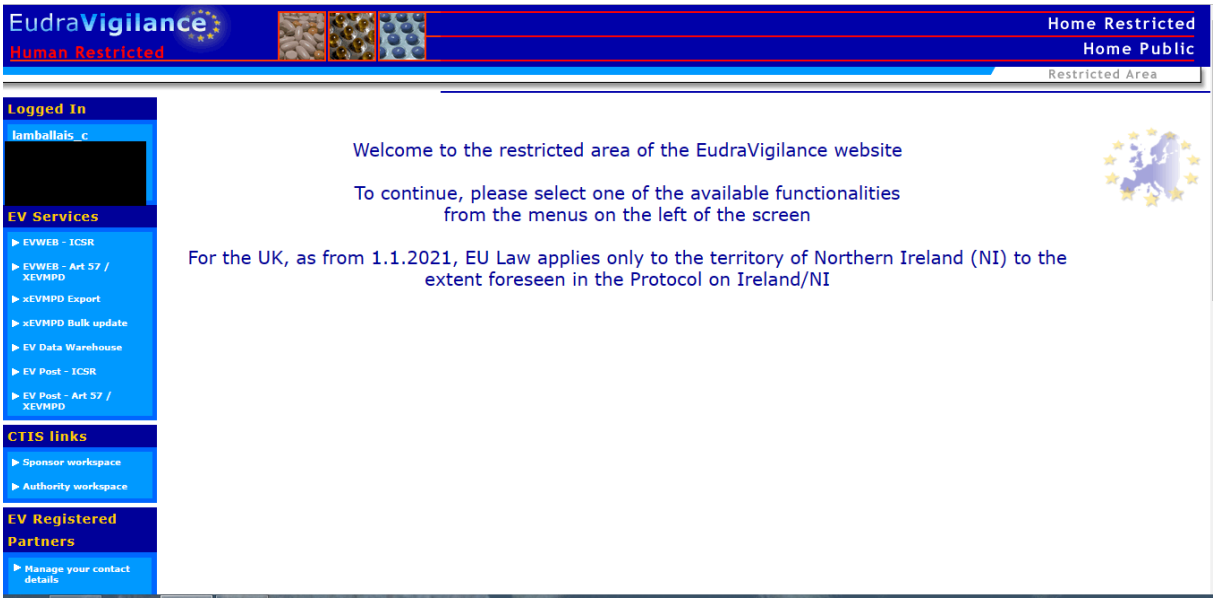

Figure 7 : Page d'accueil d'EudraVigilance - EMA

Plusieurs outils sont présents sur la page d'accueil d'EVDAS :

- Les Electronic Reaction Monitoring Report (e-RMR) ;
- Les line-listings de cas de pharmacovigilance ;
- Les groupes de substance active (« active substance grouping »).

b.1) Les e-RMR

L'e-RMR est un outil important d'EVDAS car il permet la détection de signal (information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif, nécessite une investigation [31]) en fournissant des données agrégées relatives aux cas de pharmacovigilance soumis à EudraVigilance, stratifiés en fonction de différents paramètres.

Il est possible de récupérer différents e-RMR en fonction de la période de référence choisie.

Différents champs sont à remplir pour lancer une recherche e-RMR :

- La substance active « high level » ;
- La période de référence ;
- La hiérarchie MedDRA.

Ci-dessous, la recherche effectuée pour la pholcodine :

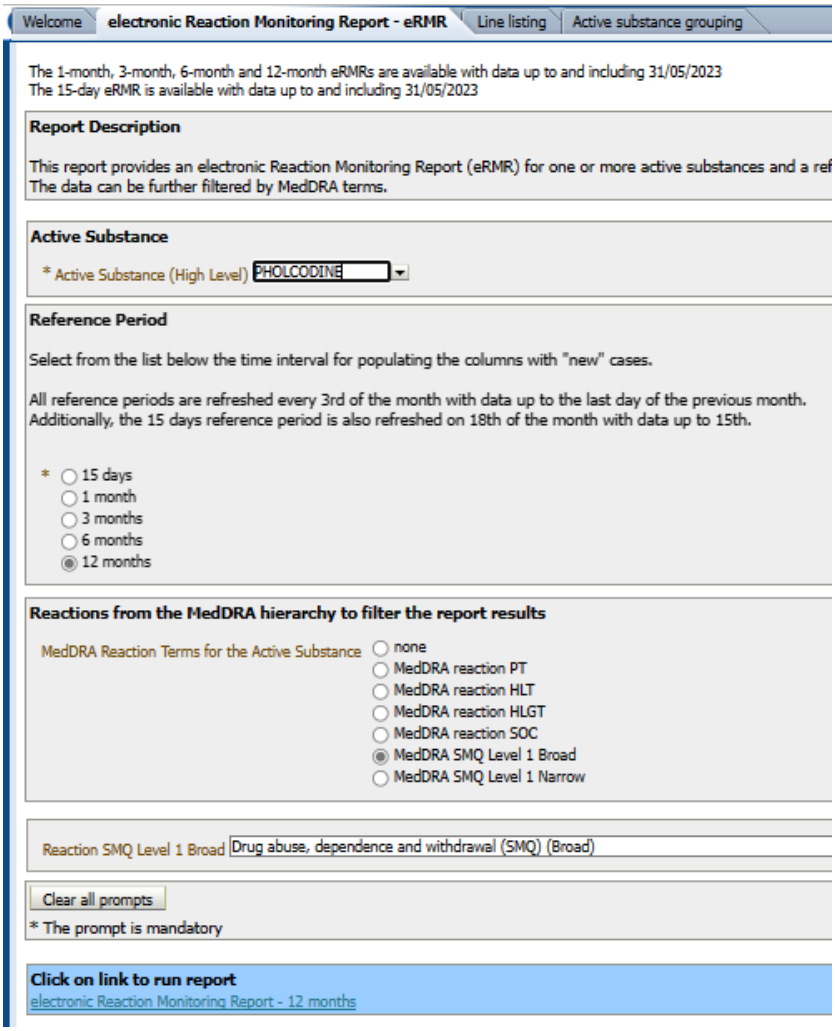

Figure 8 : Exemple de recherche e-RMR avec la pholcodine - EMA

b.2) Les line listings

Le line-listing fournit les cas individuels de pharmacovigilance pour une ou plusieurs substances actives liés à un code MedDRA spécifique sur une période donnée.

Il y a trois critères différents à remplir :

- Les critères de recherche, à savoir : la substance active, ou le « worldwide case number » ou « EU local number qui sont les références du cas dans EudraVigilance ;
- La période souhaitée ;
- La hiérarchie MedDRA.

Ci-dessous un exemple de recherche effectuée pour la pholcodine :

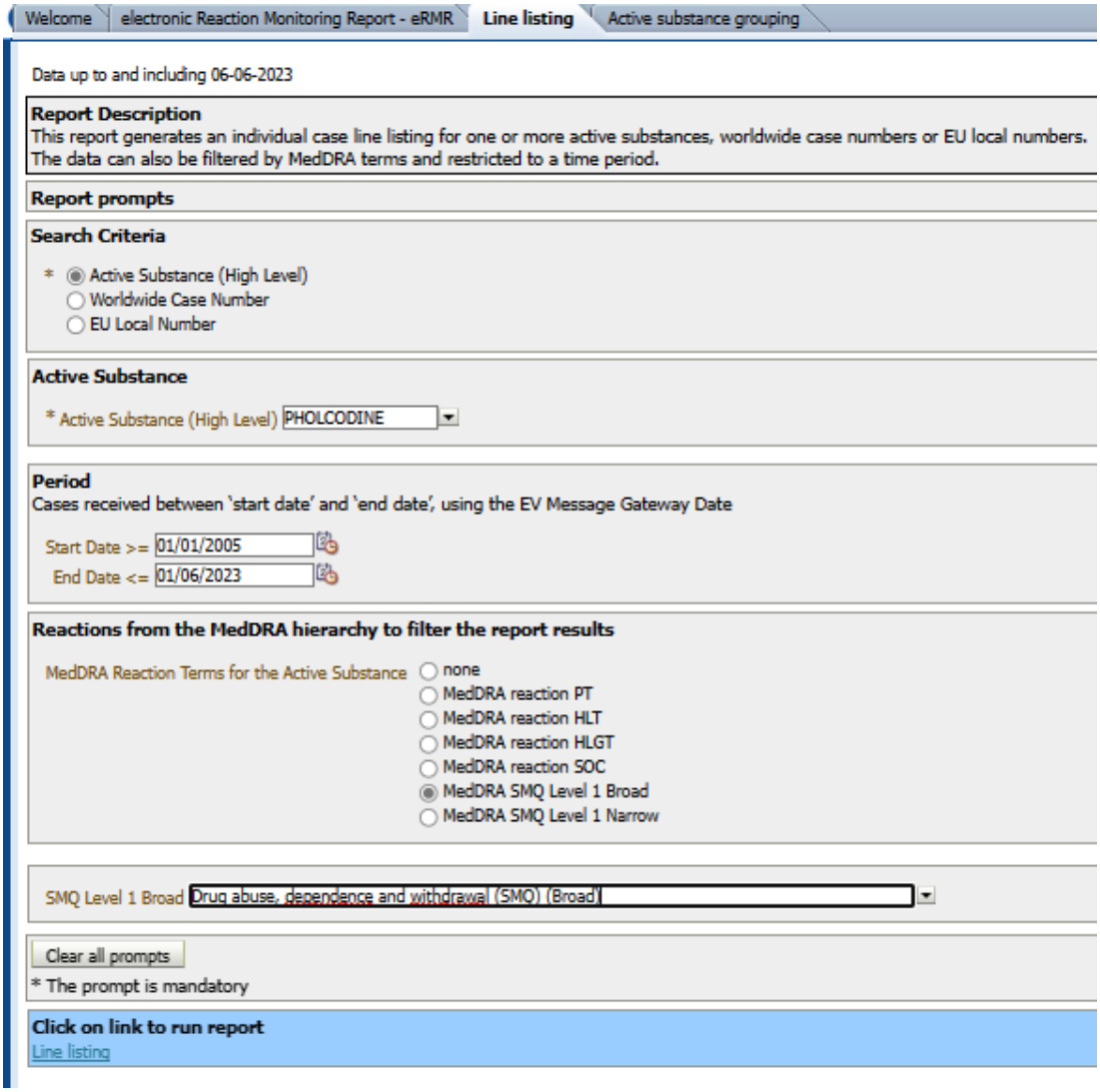

Figure 9 : Exemple de recherche line listing avec la pholcodine - EMA

Le line listing contient un lien permettant d'accéder aux différents formulaires ICSR.

A noter également que les line listings sont disponibles dans les e-RMR.

b.3) Les rapports « active substance grouping »

Le rapport EVDAS « Active substance grouping » fournit une vue d'ensemble des substances actives et des médicaments dans XEVMPD. Il offre également la possibilité aux MAH de s'en servir pour l'identification des substances actives de médicaments pour lesquels ils détiennent une AMM dans l'EEE.

Aussi, cet outil n'étant pas pertinent pour cette recherche de cas de pharmacovigilance, seuls les outils e-RMR et line listings pour effectuer les recherches.

c) Les résultats avec la pholcodine et interprétations

La recherche EVDAS avec l'outil line listing a mis en évidence 34 cas Français (sur 54) avec le SMQ « Drug abuse, dependence and withdrawal ».

Aucun cas n'est recensé avant 2005 car la base de données Eudravigilance n'existait pas. Chaque autorité nationale recensait les cas sans harmonie entre eux avant la mise en place du règlement européen.
Lors de l'apparition d'Eudravigilance, la reprise historique n'était pas obligatoire et aucune migration n'a été faite entre les bases nationales et Eudravigilance, c'est pourquoi aucun cas avant 2005 n'est recensé pour la pholcodine.

Après suppression des doublons, il reste 20 cas dont 12 sont des cas isolés (non retrouvés dans la littérature). 8 cas sont retrouvés dans différentes études de la littérature, décrits plus tard dans cette partie.

Les 12 cas isolés ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Numéro de cas	EV Gateway Receipt Date	Primary Source Qualification	Patient Age Group	Patient Sex	Reaction List PT (Duration – Outcome - Seriousness Criteria)	Suspect/interacting Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken - [Duration - Dose - Route])	Concomitant/Not Administered Drug List
1	07/04/2022	Healthcare professional (Physician)	12-17 Years	Female	Substance abuse (n/a - Recovering/Resolving - Caused/Prolonged Hospitalisation)	[METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) **[PHOLCODINE] (S - Antitussive therapy - n/a - [n/a - n/a - Oral])**	Not reported
2	28/01/2022	Healthcare professional (Pharmacist)	18-64 Years	Male	Drug abuse (n/a - Unknown -) Somnolence (n/a - Recovered/Resolved -) Tachycardia (n/a - Recovered/Resolved -)	LYRICA [PREGABALIN] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) [CANNABIS] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) [CLONAZEPAM] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) [COCAINE] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) [OXYCODONE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) **[PHOLCODINE] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a])**	Not reported
3	05/01/2021	Healthcare professional (Pharmacist)	18-64 Years	Male	Asphyxia (n/a - Fatal - Results in Death) Drug abuse (n/a - Fatal - Results in Death)	[BROMAZEPAM] (S - Intentional product misuse - Not applicable - [n/a - n/a - Unknown]) [DIAMORPHINE] (S - Drug dependence - Not applicable - [n/a - n/a - Unknown]) **[PHOLCODINE] (S - Intentional product misuse - Not applicable - [n/a - n/a - Unknown])**	Not reported
4	24/12/2020	Healthcare professional (Physician)	18-64 Years	Female	Drug abuse (n/a - Fatal - Results in Death) Respiratory failure (n/a - Fatal - Results in Death)	[METHADONE] (S - Intentional product misuse - Not applicable - [n/a - n/a - Unknown]) **[PHOLCODINE] (S - Intentional product misuse - Not applicable - [n/a - n/a - Unknown])**	Not reported
5	09/04/2020	Healthcare professional (Physician)	18-64 Years	Female	Toxicity to various agents (n/a - Fatal - Results in Death)	**[PHOLCODINE] (S - Cough - Not applicable - [n/a - n/a - Oral])**	[CODEINE, CODEINE, ERYSIMUM CHEIRANTHOIDES (LIQUID EXTRACT)] (C - Cough - Not applicable - [n/a - n/a - Oral])
6	07/08/2018	Healthcare professional (Pharmacist)	18-64 Years	Male	Drug use disorder (n/a - Not Recovered/Not Resolved -)	**[PHOLCODINE] (S - Product used for unknown indication - n/a - [n/a - n/a - n/a])**	[HYDROXYZINE DIHYDROCHLORIDE, HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE] [OXYCODONE HYDROCHLORIDE]
7	02/02/2017	Healthcare professional (Physician)	12-17 Years	Male	Delirium (4d - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition) Disturbance in social behaviour (6d - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition) Fatigue (6d - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition)	**[PHOLCODINE] (S - n/a - Drug withdrawn - [n/a - n/a - Oral])**	Not reported
8	30/12/2016	Healthcare professional (Physician)	18-64 Years	Male	Dizziness (n/a - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation) Hepatic cytolysis (n/a - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation) Intentional overdose (n/a - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation) Vomiting (n/a - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation)	**[PHOLCODINE] (S - Tonsillitis - Drug withdrawn - [n/a - 200mL - Oral])**	Not reported
9	18/04/2016	Healthcare professional (Pharmacist)	18-64 Years	Female	Angioedema (n/a - Recovered/Resolved - Caused/Prolonged Hospitalisation) Overdose (n/a - Unknown - Caused/Prolonged Hospitalisation)	[NAPHAZOLINE NITRATE, PREDNISOLONE] (S - Antiinflammatory therapy - Unknown - [n/a - n/a - Nasal]) **[PHOLCODINE] (S - Cough - Drug withdrawn - [1d - 2{DF} - Oral])** [PREDNISOLONE] (S - Antiinflammatory therapy - Unknown - [n/a - 60mg - Oral])	[OLMESARTAN, OLMESARTAN MEDOXOMIL] (C - Hypertension - Dose not changed - [n/a - 1{DF} - Oral])
10	18/05/2015	Healthcare professional (Physician)	18-64 Years	Female	Completed suicide (n/a - Fatal - Results in Death) Contraindication to medical treatment (n/a - Unknown - Results in Death) Overdose (n/a - Fatal - Results in Death)	**[PHOLCODINE] (S - Cough - Unknown - [n/a - 1{DF} - Oral])**	ESOMEPRAZOLE [ESOMEPRAZOLE] (C - n/a - Not applicable - [n/a - 20mg - Oral]), [ESCITALOPRAM, ESCITALOPRAM OXALATE] (C - n/a - Not applicable - [n/a - 10mg - Oral])
11	10/01/2012	Non Healthcare professional (Consumer or other Non-Health Professional)	3-11 Years	Male	Accidental overdose (n/a - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition) Incorrect dose administered (n/a - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition) Medication error (n/a - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition) No adverse event (n/a - Recovered/Resolved - Other Medically Important Condition)	**[PHOLCODINE] (S - n/a - Drug withdrawn - [n/a - 15mL - Oral])**	Not reported
12	27/07/2005	Healthcare professional (Other health professional)	18-64 Years	Male	Anaphylactic reaction (n/a - Fatal - Results in Death) Atrioventricular block (n/a - Fatal - Results in Death) Bundle branch block (n/a - Fatal - Results in Death) Cardiac arrest (n/a - Fatal - Results in Death) Dyspnoea (n/a - Fatal - Results in Death) Electrocardiogram ST segment abnormal (n/a - Not Specified - Results in Death), Overdose (n/a - Fatal - Results in Death) Respiratory arrest (n/a - Fatal - Results in Death)	[CITALOPRAM, CITALOPRAM HYDROBROMIDE, CITALOPRAM HYDROCHLORIDE] (S - n/a - Not applicable - [n/a - n/a - n/a]) [MORPHINE, MORPHINE HYDROCHLORIDE] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a]) **[PHOLCODINE] (S - n/a - n/a - [n/a - n/a - n/a])**	[ACETYLCYSTEINE] [ALPRAZOLAM] [AMOXICILLIN, AMOXICILLIN TRIHYDRATE] [BIPERIDEN, BIPERIDEN HYDROCHLORIDE, BIPERIDEN LACTATE] [HALOPERIDOL] [LEVOMEPROMAZINE, LEVOMEPROMAZINE EMBONATE, LEVOMEPROMAZINE HYDROCHLORIDE, LEVOMEPROMAZINE MALEATE] [OMEPRAZOLE] [OXCARBAZEPINE] [ZOPICLONE]

Figure 10 : Extrait de cas d'Eudravigilance

Du côté de la littérature, en 2012, Bénézech et al. [32] ont rapporté un cas d'une femme de 51 ans décédée des suites d'une poly-intoxication médicamenteuse dans un contexte d'alcoolémie.
Les médicaments en cause sont divers : de nombreux psychotropes, acide acétylsalicylique et pholcodine (à une concentration toxique très élevée de 4330 µg/mL). De l'alcool a également été retrouvé dans ses analyses toxicologiques *post mortem*.

L'intoxication poly-médicamenteuse dans un contexte d'alcoolémie est cohérente au vu des multiples traitements reçus en quelques jours sauf pour l'acide acétylsalicylique, l'alcool et la pholcodine. Les auteurs questionnent la possibilité que ces traitements aient été administrés à l'insu de la patiente car aucune donnée dans son dossier ne révèle la prise de ces médicaments.
Bénézech et al. suggèrent que l'alcool mis en évidence dans l'analyse toxicologique puisse venir des médicaments administrés (en excipient) ou des fluides de conservation du cadavre.

La prise de pholcodine n'est pas certaine mais son dosage toxicologique révèle bien une administration excessive conduisant, avec d'autres médicaments, au décès de la patiente.

En 2013, Pierre Esnault et al. [33] rapportent un cas de décès imputable à la pholcodine. Leur hypothèse est que l'arrêt cardiaque est le résultat d'une hypoxie due à une dépression respiratoire lié à la pholcodine. De plus, une rigidité buccale (trismus) instantanée s'est produite.
Le patient se soignait avec un sirop de pholcodine dans le cadre d'un traitement contre la bronchite.
En l'espace de 2h, le patient a pris 3 bouteilles de 250mg de pholcodine, ce qui équivaut à un surdosage. Il a présenté 1h plus tard une dyspnée puis un arrêt cardiaque.
L'analyse toxicologique a montré qu'il avait 2500 µg/L dans le sang.

L'article publié par Priez-Barallon et al (2014) met en évidence les concentrations de prégabaline chez 18 patients décédés afin de déterminer le rôle de cet antiépileptique dans la survenue du décès et les concentrations toxiques et létales.
Sur les 18 cas, les auteurs rapportent un cas dont la cause de la mort est une overdose à la pholcodine. En effet, les auteurs rapportent une concentration de pholcodine dans le sang de 258 µg/L.

Priez-Barallon et al. n'apportent pas plus de précision sur les circonstances du décès mais le résultat confirme les conclusions de l'équipe Eysseric et al. (2007) [34] présentées ci-dessous.
Ces auteurs ont conduit une étude rétrospective française menée sur 127 décès dans lesquels la pholcodine a été détectée dans le sang post-mortem entre 2000 et 2006, dans le but d'estimer les concentrations toxiques et létales.

Les circonstances entourant le décès, les antécédents médicaux, les résultats de l'autopsie et les résultats toxicologiques ont été examinés afin de déterminer l'implication de la pholcodine dans la survenue du décès.

Les résultats mettent en évidence huit cas dont le décès pouvant être attribué exclusivement à un surdosage à la pholcodine, avec une concentration sanguine de pholcodine allant de 472 à 8130 µg/L (dont la concentration sanguine de pholcodine (CPH) médiane est de 1165 µg/L).
Pour 3 décès, la concentration sanguine était inférieure à 1000µg/L (472 µg/L, 832 µg/L et 987 µg/L).
La première conclusion des auteurs étaient que la dose mortelle de pholcodine commençait à 470 µg/L.

L'implication de la pholcodine était probable ou possible dans 40 et 38 cas respectivement. Les auteurs ont pu alors déterminer que la pholcodine devant toxique à partir de 200 µg/L.
Enfin, la pholcodine a pu être exclue dans la survenue du décès dans 41 cas.

En 2021, Epain et al. [35] publient un article rapportant 3 cas d'intoxication aiguë mortelle avec la pholcodine.
Dans un cas, les concentrations sanguines étaient indubitablement élevées, le décès a été attribué à la seule intoxication par la pholcodine, alors que dans les deux autres cas, des conditions de santé pathologiques ont pu jouer un rôle.

Des analyses toxicologiques de cheveux ont été effectuées pour étudier l'historique de la consommation :

- Dans un cas, un usage occasionnel a été révélé, conformément aux recommandations de la prescription pour le traitement symptomatique de la toux non productive ;
- Dans les deux autres cas, bien que l'interprétation soit entravée par l'absence de date publiée, les concentrations de pholcodine dans les cheveux semblent indiquer un usage répété et croissant de pholcodine au cours des mois précédant le décès, ce qui constitue sinon un abus, du moins un mauvais usage de ce médicament.

En 2022, Sastre et al. [36] ont rapporté 7 cas de décès survenus entre juillet 2019 et février 2021 dans lesquels la prégabaline était impliquée.
Ils ont noté que tous les cas de décès étaient imputés à une poly-intoxication, mélangeant la prégabaline et d'autres substances (principalement les benzodiazépines et les opioïdes).
Les analyses toxicologiques d'une femme de 40 ans ont révélées la présence de pholcodine à 387 µg/L, une concentration déjà toxique si on se réfère aux conclusions d'Eysseric et al.

Ainsi, malgré sa réputation d'innocuité, sa faible toxicité et l'absence d'effet de dépendance documenté, la pholcodine pouvait être impliquée dans des intoxications mortelles.

Outre ces problèmes de mésusage avec la pholcodine, la Norvège a, en 2011, ciblé un problème particulier avec la pholcodine : les allergies croisées avec les curares.

B. Rôle potentiel dans la sensibilisation aux agents bloquants neuromusculaires

1. Définition des allergies croisées

Une allergie croisée [37] survient quand une personne allergique à une substance réagit à une autre car il existe des protéines allergisantes dont la structure est semblable dans les deux substances.

Une personne allergique à cette protéine peut donc réagir à la fois :
- à un pollen et à un aliment (bouleau et abricot) ;
- à deux aliments distincts (melon et avocat) ;
- à deux pollens différents (bouleau et noisetier).

2. Définition des agents bloquants neuromusculaires

Un agent bloquant neuromusculaire (NMBA, Neuromuscular Blocking Agents) ou curare appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des myorelaxants à action périphérique.

On distingue deux catégories :
- Des agents non dépolarisants : l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium, le pancuronium, le rocuronium, le vécuronium ;
- Un agent dépolarisant : le suxaméthonium.

Les curares sont des médicaments qui permettent d'induire un blocage complet et réversible de la transmission neuromusculaire utile lors des procédures d'anesthésie.

Les curares permettent par ailleurs la réalisation d'anesthésies moins profondes, ce qui les rend particulièrement intéressant chez les patients à haut risque. Il convient de préciser enfin que la plupart de ces indications médicales sont valides à la fois pour l'adulte, l'enfant et le nourrisson.

D'un point de vue moléculaire, les NMBA possèdent au moins un ammonium quaternaire (NH4) et une amine tertiaire, présentés ci-dessous, nécessaires pour leur action pharmacologique car ces structures sont directement impliquées dans le blocage de la jonction neuromusculaire des curares. [38]

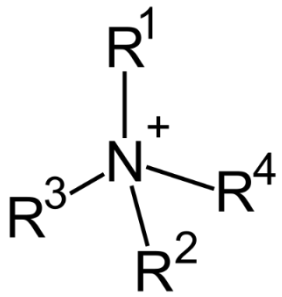

Figure 11 : Ammonium quaternaire

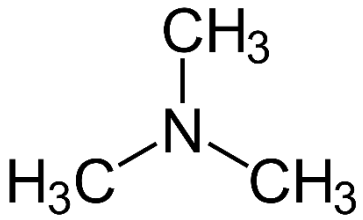

Figure 12 : Amine tertiaire

Une étude de capture-recapture menée par Mertes et al [39] a rapporté des résultats d'une enquête de 8 ans (du 1er janvier 1997 au 31 décembre 2004) sur l'anaphylaxie pendant une anesthésie en France, préoccupation majeure des anesthésistes, allergologues et biologistes.

Ces réactions sont rares mais elles constituent un danger réel pour le patient car même si le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont rapides, l'évolution peut être fatale (la mortalité varie de 3 à 8%). [40]

Les auteurs se sont servis de deux bases de données :

- GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques) qui est un système qui recueille des cas spontanés concernant l'hypersensibilité au cours des procédures d'anesthésie ;
- La base données de française de pharmacovigilance.

L'incidence estimée était de 184/millions de sujets exposés, avec une prédominance féminine (non retrouvée chez les enfants, ce qui évoque le rôle des œstrogènes et progestérone dans les réactions allergiques).

Les auteurs ont mis en évidence que les agents bloquants neuromusculaires étaient la cause la plus fréquente d'anaphylaxie, suivie du latex et des antibiotiques.

De plus, les auteurs ont remarqué que les réactions d'hypersensibilité aux curares pouvaient se déclencher sans qu'il y ait eu une exposition antérieure, ils ont donc évoqué la possibilité d'allergies croisées avec des composés ayant aussi des ammoniums quaternaires, comme les produits ménagers, les produits cosmétiques ou les médicaments (comme la pholcodine).

Parmi les NMBA, c'est le suxaméthonium qui est le premier curare responsable d'anaphylaxie. [41]

3. Hypothèse de la pholcodine

L'hypothèse de la pholcodine est née à partir d'observations faites en Norvège et en comparaison avec un autre pays scandinave, la Suède. Florvaag et al. [42] ont constaté que la fréquence des réactions allergiques aux curares était estimée à un pour 5200 anesthésies générales et que la prévalence de ces réactions apparaissait 10 fois plus importante en Norvège qu'en Suède.

Florvaag et al. ont alors recherché l'éventuelle existence d'un facteur (produits cosmétiques, produits de ménage, médicaments, aliments etc…) responsable de l'apparition d'IgE reconnaissant l'épitope ammonium quaternaire des curares. Leur conclusion a mis en évidence la pholcodine, commercialisée en Norvège mais pas en Suède depuis 30 ans. Cette observation a conduit les auteurs à réaliser une étude pour rechercher la présence d'IgE reconnaissant la pholcodine, la morphine et le suxaméthonium au sein de la population norvégienne (population générale, population atopique et donneurs de sang) et à comparer avec la population suédoise.

Les résultats sont significativement différents entre les deux pays, la présence d'anticorps anti-ammoniums quaternaires reconnaissant la pholcodine était retrouvée chez :

- 5% des donneurs de sang ;
- 10% des sujets atopiques ;
- 66,7% des sujets ayant eu une réaction allergique à un curare.

Contrairement à la Suède où la recherche d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires s'est avérée négative.

Ces observations ont permis d'investiguer la relation entre la pholcodine et les curares.

Il est intéressant de noter que la majorité des cas signalés de choc anaphylactique survenant avec le suxaméthonium ont été signalés par la France (1206 cas, 80 %), suivi du Royaume-Uni (124 cas, 8 %), qui sont tous deux des pays où la consommation de pholcodine est très élevée. [43]

La pholcodine entraîne des réactions croisées à cause son analogie structurale avec les curares. En effet ces deux substances présentent des ammoniums quaternaires jouant un rôle dans la reconnaissance des anticorps IgE.
Les mécanismes par lesquels la pholcodine active la synthèse des IgE n'ont pas été totalement élucidés, mais les données disponibles indiquent que la chaîne latérale morpholino qui distingue la pholcodine de la morphine pourrait être impliquée. [43]

En 2010, Johansson et al. [41] réalisent une étude multicentrique dans différents pays européens et aux Etats-Unis pour tester l'hypothèse de la pholcodine. Pour se faire, ils ont évalué le lien entre les données de consommation de pholcodine et la prévalence d'IgE spécifiques reconnaissant la pholcodine, la morphine le suxaméthonium.

Les consommations nationales de pholcodine ont été calculées à partir de la base de données de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) des Nations unies.
Les IgE et les anticorps IgE contre la pholcodine, la morphine et le suxaméthonium ont été mesurés dans le sérum d'individus atopiques, définis par un test Phadiatop® positif collectés dans neuf pays représentant les nations à forte et faible consommation de pholcodine.

Cette étude a mis en évidence une association entre la consommation de pholcodine et la prévalence des IgE reconnaissant la pholcodine et la morphine, mais pas au suxaméthonium lorsque les neufs pays sont inclus.
Cependant, lorsque les Pays-Bas et les États-Unis ont été exclus de l'analyse (pays où la pholcodine n'est pas commercialisée), les associations entre la consommation et la sensibilisation sont devenues plus fortes et même l'association avec le suxaméthonium a atteint le seuil de significativité.
Ces résultats indiquent donc des éléments en faveur de l'hypothèse de la pholcodine mais suggèrent également l'existence probable d'autres facteurs provoquant une sensibilisation pour expliquer la présence d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires dans les pays comme les Etats-Unis ou les Pays-Bas.

Deux études ont permis de mettre en évidence les conséquences du retrait de la pholcodine dans deux pays différents : la Suède en 1989 et la Norvège en 2007.

En 2009, Johansson et al. [44] ont conduit une étude sérologique rétrospective.
Leurs résultats ont montré la présence d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires chez 5 à 6% des suédois pendant les années où la pholcodine était commercialisée (1970-1980) avec une diminution de la prévalence à 2% dans les années 1990 puis 0% après 2002.

La deuxième étude, datant de 2011, réalisée par l'équipe de Florvaag et al. [45] a analysé 300 sérums de patients supposés allergiques entre 2006 et 2010 pour les identifier les anticorps IgE contre la pholcodine, la morphine et le suxaméthonium ainsi que la prévalence des anaphylaxies liées aux curares.

L'exposition à la pholcodine a eu des effets importants sur la synthèse des IgE dans les populations norvégiennes. La production d'anticorps IgE dirigés contre la pholcodine, la morphine et le suxaméthonium, et donc contre l'épitope ammonium quaternaire, explique, la fréquence des réactions anaphylactiques au cours de l'anesthésie.
Cependant, le retrait des médicaments contenant de la pholcodine s'est avéré remarquablement efficace, entraînant une réduction significative de la sensibilisation et du nombre de réactions signalées en l'espace d'un an : les prévalences d'anticorps IgE contre la pholcodine et le suxaméthonium ont chuté de manière significative passant respectivement de 11,0 % à 5,0 % et de 3,7 % à 0,7 %. Puis, après 3 ans, le suxaméthonium est tombé à 0,3 %, la pholcodine à 2,7 %.
Parallèlement, après 3 ans, l'incidence des anaphylaxies pendant l'anesthésie déclarée a diminué de manière significative.

Les résultats renforcent l'hypothèse et, plus encore, la nécessité de remettre en question l'utilisation des antitussifs contenant de la pholcodine.

Cette dernière observation a conduit en 2011, l'AFSSAPS à limiter l'utilisation des spécialités à base de pholcodine en l'inscrivant dans la liste I des substances vénéneuses.

IV. Les réévaluations de la balance bénéfice risque de la pholcodine

A. Les procédures liées aux questions de sécurité

Il existe plusieurs procédures d'arbitrage européennes de pharmacovigilance dont les articles 31 et 107i qui ont chacun été déclenchés pour la réévaluation de la pholcodine [46–48].

Le déroulement de ces deux procédures est identique à l'exception de deux différences majeures :

- L'article 107i est une procédure urgente donc le délai maximal pour rendre un avis est de 60 jours alors que l'article 31 prévoit jusqu'à 150 jours de délai selon les cas ;
- L'article 31 peut être initié par les autorités compétentes des États membres, la Commission Européenne (CE) ou le ou les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (MAH), contrairement à l'article 107i qui peut être initié uniquement par les autorités nationales compétentes des États membres ou par la Commission Européenne.

1. Déroulement des procédures des Articles 31 et 107i

L'initiateur de la procédure saisit le Comité pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), crée en 2012, chargé de l'évaluation des questions de sécurité des médicaments à usage humain, en adressant une notification à l'EMA, à tous les Etats membres et à la CE.

Tous les médicaments disposant d'une AMM valide dans l'Espace Economique Européen (EEE) sont concernés par le problème de sécurité.

L'AMM peut avoir été délivrée soit au niveau national (y compris par le biais de reconnaissance mutuelle et des procédures décentralisées) soit par la procédure centralisée. Toutefois, si la procédure concerne uniquement les médicaments autorisés par procédure centralisée, l'article 20 du règlement CE 776/2004 sera alors engagé.

Le PRAC formulera une série de recommandations comprenant l'un des éléments suivants :

- AMM maintenues en l'état ou modifiées (mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice et/ou de l'étiquetage)
- AMM soumises à certaines conditions, restrictions (changement de liste du produit, obligation de mener une étude post-autorisation…)
- AMM suspendues ou retirées

Le comité se base sur plusieurs données pour rendre un avis :

- Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance européenne)
- Littérature scientifique
- Association de patients
- Professionnels de santé
- Titulaires d'autorisation de mise sur le marché

Les recommandations du PRAC pourront être adoptées par consensus ou par vote majoritaire.

2. Transmission au CHMP ou au CDMh

Dans le cadre des deux procédures, après avoir rendu un avis, le PRAC transmet à deux comités :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour les médicaments autorisés par procédure centralisée ;
- Comité des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) pour les médicaments autorisés par procédure nationale (y compris par la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées)

Le CHMP ou le CMDh examinera la recommandation du PRAC lors de sa réunion suivante et émettra un avis dans un délai maximum de 30 jours après la réception de la recommandation du PRAC.

Les recommandations comprendront l'une des conclusions suivantes :

- Aucune action requise au niveau de l'Union Européenne
- Etude de sécurité post-autorisation imposée aux MAH
- Mesures de minimisation du risque imposées aux MAH
- AMM suspendue, retirée ou non renouvelée
- AMM modifiée (mise à jour du RCP, de la notice ou de l'étiquetage)

En cas d'avis du CHMP ou du CMDh à la majorité des voix, l'EMA, le ou les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés et les autorités nationales compétentes des États membres enverront les recommandations finales à la CE qui se chargera d'adopter une décision finale et l'enverra aux différents MAH.

En cas de position du CMDh par consensus, la recommandation devra être mise en œuvre par les États membres conformément au calendrier qui leur est fixé.

A noter qu'à l'époque de la première réévaluation de la pholcodine en 2011, le PRAC n'existait pas encore. C'est donc le CHMP qui a rendu un avis à la CE.

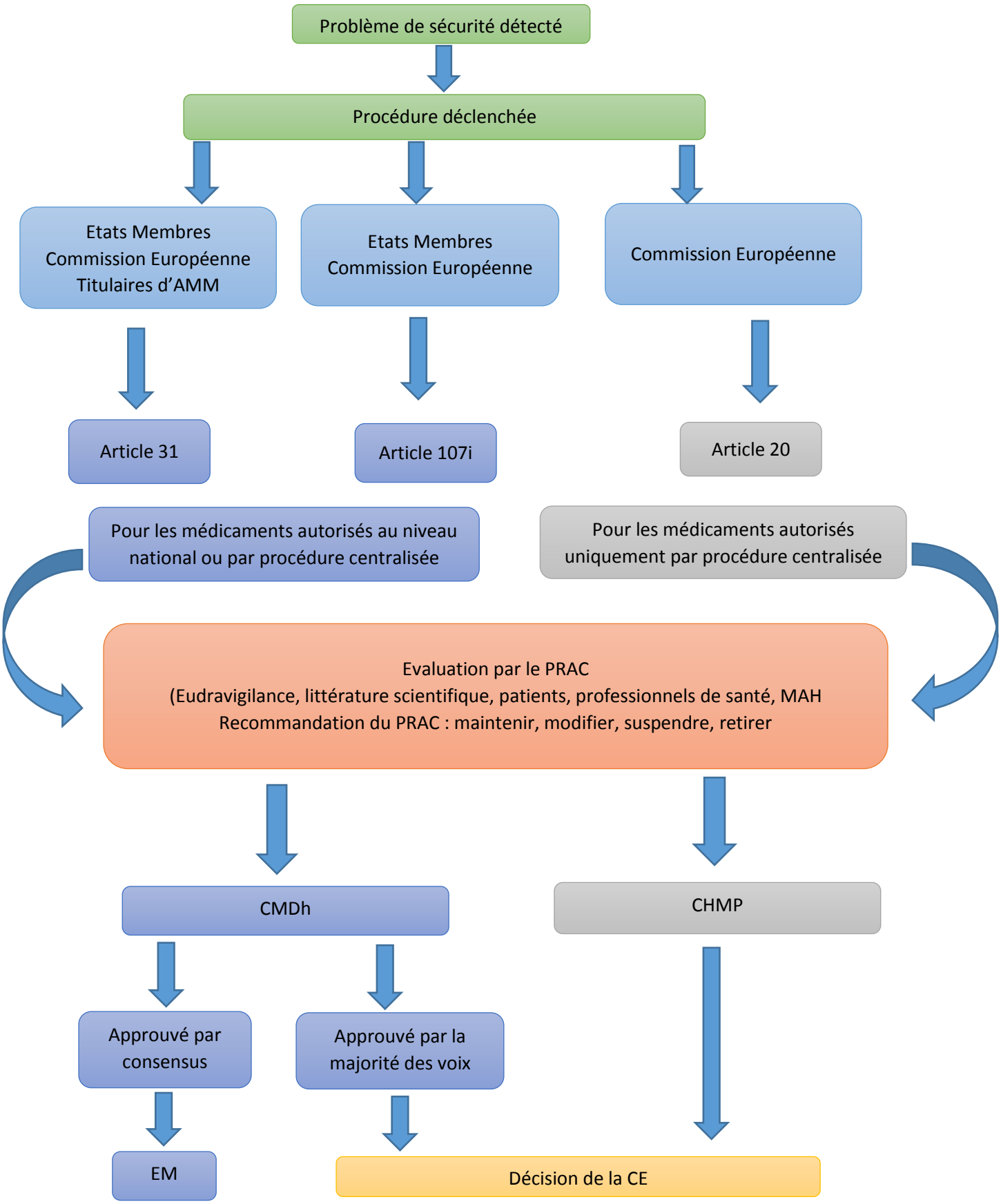

Figure 13 : Circuit des procédures de sécurité - EMA

B. Chronologie des évènements en 2011

1. Déclenchement de la saisine et ses raisons

Le 28 janvier 2011, l'AFSSAPS a déclenché une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2011/83/CE [49].

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medecines Agency) a demandé au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de donner son avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine.

La raison de ces préoccupations étaient dues aux craintes que son utilisation fasse courir aux patients un risque de développer des réactions anaphylactiques aux agents bloquants neuromusculaires (NMBA : NeuroMuscular Blocking Agents) utilisés pendant des actes chirurgicaux, et plus précisément pendant l'anesthésie.
Cette théorie a été nommée « *hypothèse de la pholcodine* ».

A l'époque, la pholcodine était autorisée dans plusieurs pays de l'Union Européenne (UE) : Belgique, France, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Malte, Slovénie, Espagne et aux Royaume-Unis, sous différentes formes pharmaceutiques, soit en vente libre, soit sous prescription médicale.

En attendant les résultats du CHMP, l'AFSSAPS (devenue ANSM en 2012) a modifié le statut de délivrance des spécialités à base de pholcodine en l'inscrivant au registre des médicaments sur liste I.

2. Avis du CHMP

Le CHMP s'est basé sur des données de sécurité et d'efficacité clinique grâce à différentes données (études précliniques, essais cliniques, les notifications spontanées, étude pharmaco-épidémiologique et données de littérature scientifiques) pour rendre un avis en Décembre 2011.

Les données de sécurité disponibles étaient limitées. Aucun effet indésirable spécifique ni aucun symptôme de sevrage n'avait été identifié avec la pholcodine. Les effets indésirables connus étaient ceux également décrits avec d'autres médicaments opiacés.

Comme énoncé précédemment, l'étude la plus récente a comparé la pholcodine au dextrométhorphane (Equinozzi et al. 2006) dans une étude randomisée en double aveugle chez des patients souffrant de toux aiguë non productive.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la pholcodine (4,8 %) et le dextrométhorphane (7,6 %) étaient liés au système gastro-intestinal (douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées et vomissements).

Dans d'autres études, les résultats en matière de sécurité étaient similaires.
Les principaux effets indésirables signalés étaient liés au SOC "troubles gastro-intestinaux" ou "troubles psychiatriques" (anorexie, insomnie). Ces effets sont connus et couramment rapportés avec les dérivés opiacés. Les données analysées après la mise sur le marché sont également cohérentes avec ces observations.

En revanche, des observations faites en Norvège ont conduit une équipe de chercheurs à évoquer une théorie : la consommation de pholcodine induirait une stimulation immunologique IgE chez les personnes exposées. Les conséquences de cette stimulation étaient que les patients soient exposés au risque de réactions allergiques voire anaphylactiques à d'autres substances, en particulier les NMBA.

À travers les données immunologiques déterminant la prévalence des anticorps contre ces substances actives dans différentes populations et le nombre de déclaration d'anaphylaxie liée au NMBA, les chercheurs norvégiens ont pu conclure que les niveaux d'IgE et d'anticorps contre la pholcodine ainsi que la fréquence des anaphylaxies liées aux NMBA avaient considérablement diminué 2 et 3 ans après le retrait du marché de la pholcodine en Norvège.

Les données de la Suède, où la pholcodine n'était plus commercialisée depuis les années 80, indiquent, comme en Norvège, que le niveau de sensibilisation IgE à la pholcodine et le nombre d'anaphylaxie liée aux NMBA ont diminué d'année en année.

Cependant, le CHMP a considéré que ces données présentaient quelques limites :

- Les études étaient menées par une seule et même équipe de recherche
- Les études s'appuyaient sur des notifications spontanées

Les résultats de la Suède et de la Norvège semblent cohérents mais le CHMP a révélé d'autres facteurs pouvant expliquer ces observations :

- La gravité des réactions allergiques n'avait pas changé, même si le nombre de cas d'anaphylaxie avait diminué. En effet, les réactions d'anaphylaxie grave représentaient toujours la majorité des cas rapportés, comme lorsque la pholcodine était encore commercialisée en Norvège,
- De plus, dans les pays à faible population comme la Norvège (4,8 millions) et la Suède (9,3 millions), des facteurs de confusion tels qu'un changement dans les procédures d'anesthésie, le type de produits utilisés en anesthésie et l'utilisation globale des NMBA pourraient jouer un rôle dans l'explication des résultats.

Des experts d'un groupe composé d'immunologistes et d'anesthésistes ont renforcé l'avis du CHMP en montrant que d'autres substances sont capables de déclencher ce type de sensibilisation (comme les produits ménagers). En effet, aux États-Unis et aux Pays-Bas où la pholcodine n'est pas commercialisée, cette sensibilisation est élevée.

Un autre point à considérer est que les réactions anaphylactiques à la pholcodine elle-même semblent être rares : très peu de cas ont été décrits alors qu'elle a été utilisée pendant des décennies sans prescription médicale pour certains pays.

Enfin, les experts du groupe composé d'immunologistes et d'anesthésistes ont également mis en évidence qu'aucune étude sur l'effet de la pholcodine avant une anesthésie ne peut être menée car la majorité des patients ne sauraient pas s'ils ont pris ce produit en particulier ou ne se rappelleraient pas l'avoir pris.

3. Conclusion du CHMP approuvée par la Commission Européenne

Le 17 février 2012, la CE a suivi les recommandations du CHMP du 15 décembre 2011 : les preuves d'un lien entre la pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA ne sont pas assez solides et cohérentes. Elles ne permettent donc pas de conclure à un risque significatif de sensibilité croisée aux NMBA et de développement futur d'une anaphylaxie pendant une intervention chirurgicale.

Les bénéfices de la pholcodine dans le traitement de la toux sèche l'emportent sur les risques dans des conditions normales d'utilisation. La CE maintient alors les AMM des produits à base de pholcodine.

Cependant, l'association entre pholcodine et anaphylaxie liée aux NMBA devait être étudiée de manière plus approfondie dans une étude de sécurité post-autorisation (PASS : Post-authorisation safety studies) imposée aux MAH.

4. Étude de sécurité post-autorisation (PASS)

D'après les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BVP ou GVP en anglais pour Good pharmacoVigilance Practices) [50], une étude PASS est définie comme toute étude effectuée dans le but d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque pour la sécurité afin de confirmer le profil de sécurité d'un médicament ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques.

L'étude PASS peut être une étude interventionnelle ou une étude non interventionnelle (observationnelle).
Elle est soit décidée volontairement par le MAH pour évaluer son plan de gestion de risque (PGR) ou soit imposée par le PRAC, notamment via les procédures de sécurité d'arbitrage en pharmacovigilance.

Lorsqu'elle est imposée par le PRAC, le MAH doit soumettre, dans un délai d'un mois, un protocole au PRAC pour approbation. Après un maximum de 60 jours, le PRAC rend un avis et le MAH a alors 12 mois pour soumettre le rapport final de l'étude au PRAC.

Puis, dans un délai maximum de 74 jours, le PRAC émet un avis et l'envoie à la CE qui a 67 jours pour donner son avis.

Le protocole et un résumé public sont inscrits sur le site web du Réseau européen des centres de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance (ENcEPP : European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) ainsi que sur le registre de l'Union tenu par la CE un mois après la recommandation du PRAC.

C. Mise en garde de l'ANSM pendant l'épidémie COVID-19

La COVID-19 est une maladie infectieuse respiratoire provoquant notamment des toux, notamment des toux non productives.

C'est pourquoi, en avril 2020, dans le contexte de pandémie de COVID-19, l'ANSM a souhaité rappeler le risque potentiel de réactions allergiques croisées entre la pholcodine et les NMBA utilisés dans les services d'anesthésie et de réanimation. La conduite à tenir pour les médecins était donc, par mesure de précaution, de ne pas prescrire de spécialité à base de pholcodine dans le traitement des symptômes de la toux, ceci afin de réduire le risque de réaction allergique croisée en cas d'évolution vers une forme grave de COVID-19 nécessitant l'admission du patient en service de réanimation [51].

L'ANSM a également rappelé qu'une étude PASS sur la possibilité d'une association entre l'exposition à la pholcodine et les réactions anaphylactiques aux curares en periopératoire était en cours.

D. L'étude australienne

En 2021, en parallèle de l'étude post-autorisation, un groupe d'australiens a publié une étude monocentrique comparant un groupe de patients anaphylactiques aux NMBA à un groupe de patients anaphylactiques à la céfazoline, incluant l'IMC, les antécédents de consommation de pholcodine, le sexe, l'âge, les comorbidités et la dose de NMBA [52].

Les résultats ont notamment montré que :

- L'obésité est un facteur de risque d'anaphylaxie par NMBA (le risque augmentant avec le degré d'IMC)
- La consommation de pholcodine est un facteur de risque supplémentaire

Malgré les pratiques d'anesthésie différentes entre l'Australie et l'UE et donc le fait que les résultats n'étaient pas entièrement extrapolables à l'UE, le PRAC a recommandé d'inclure des mises en garde dans la notice et le RCP des produits contenant de la pholcodine (y compris les associations) afin d'avertir les patients et les professionnels de santé d'un risque d'allergie croisée.

E. Résultats de l'étude post-autorisation

L'étude PASS (NCT02250729), dont le nom est « Allergy to Neuromuscular Blocking Agents and Pholcodine Exposure » (ALPHO), était une étude cas-témoins et a été conduite entre le 21 juillet 2014 et le 20 juillet 2020 en France, dans 24 centres en collaboration avec 14 titulaires d'AMM [53].

A noter que les résultats étaient attendus pour 2021 mais en raison de retards accumulés dans le recrutement au fil des années et pendant la pandémie du COVID-19, la publication des résultats a été retardée d'une année.

L'étude ALPHO [54] avait comme objectif principal d'étudier l'exposition à la pholcodine au cours de l'année précédent une anesthésie comprenant un NMBA et l'apparition d'une réaction allergique liée au NMBA.
L'objectif secondaire portait sur la comparaison des taux d'IgE spécifiques anti-ammoniums quaternaires et anti-pholcodine entre les groupes cas et les groupes témoins, pour la prédiction éventuelle de l'anaphylaxie périopératoire.

L'étude comparait donc l'exposition à la pholcodine dans l'année précédant l'anesthésie entre les patients présentant une anaphylaxie périopératoire liée à un NMBA (groupe cas) et des patients ayant subi une anesthésie sans incident (groupe témoins).

Les patients ayant développé une anaphylaxie périopératoire impliquant un NMBA étaient signalés aux investigateurs « ALPHO » et une recherche de deux témoins appariés anesthésiés avec le même NMBA sans avoir eu de réaction allergique (ratio 2 :1) était déclenchée. Les critères d'appariement étaient l'âge, le sexe, le type de NMBA, la zone géographique et la période d'anesthésie.

Les données recueillies comprenaient les antécédents médicaux, les médicaments administrés pendant l'anesthésie, les caractéristiques et la prise en charge de la réaction et la profession. Les patients déclarant exercer ou avoir exercé une profession de nettoyage ou de coiffure ont été considérés comme professionnellement exposés aux ammoniums quaternaires.

L'exposition à la pholcodine était renseignée de deux manières différentes :

- Auto-questionnaire recueillant le nom et les visuels des emballages des produits antitussifs (pholcodine ou non, pour servir de leurre) disponibles en France depuis 2014
- Antécédents médicaux extraits des dossiers pharmaceutiques

Un total de 937 patients a été considéré comme éligible.
Parmi ceux-ci, 282 ont subi une anaphylaxie périopératoire possiblement liée à un NMBA, et 655 ont eu une anesthésie sans incident. Après examen centralisé en aveugle pour l'utilisation de pholcodine, 78 patients avec pholcodine et cinq sans pholcodine ont été exclus. Les cas et les témoins liés au NMBA étaient strictement comparables en ce qui concerne les variables d'appariement. Il y avait 37 cas qui n'ont pas pu être appariés avec des témoins. Enfin, 167 cas d'anaphylaxie liés au NMBA ont été appariés avec 334 patients avec une anesthésie sans incident.

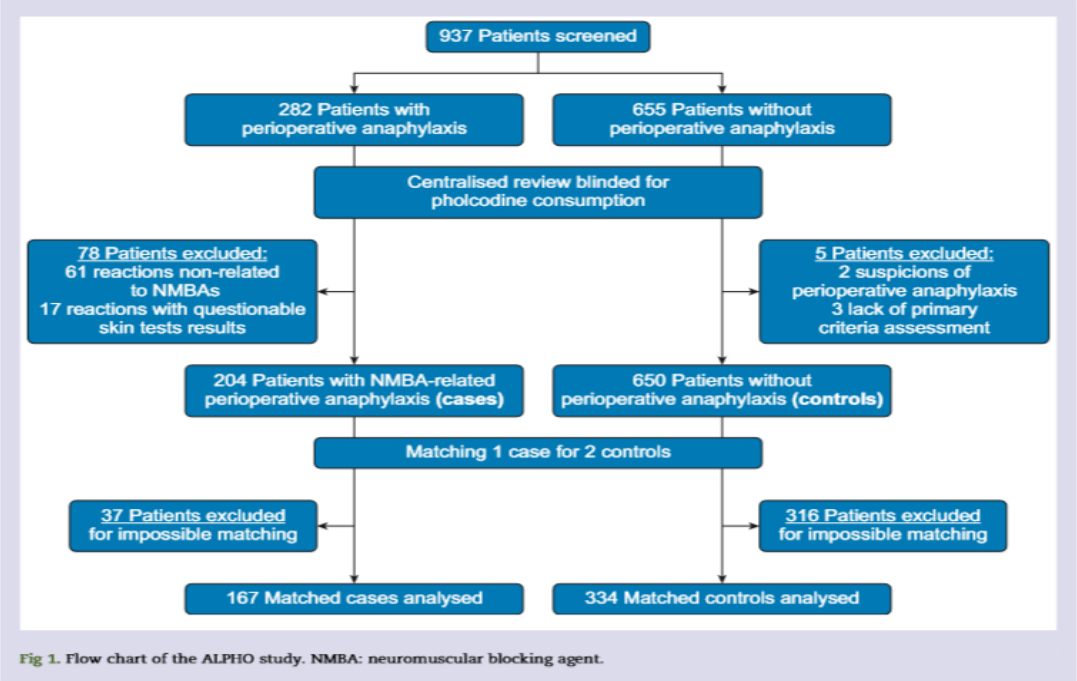

Figure 14 : Organigramme de l'étude ALPHO - d'après Mertes et al.

Le bilan d'allergie a été réalisé dans un délai de 9 semaines après la réaction. Tous les patients avaient des tests cutanés positifs à au moins un NMBA injecté :

- le suxaméthonium dans 101 cas (60%) ;
- le rocuronium dans 21 cas (13%) ;
- l'atracurium dans 35 cas (21%) ;
- le cisatracurium dans 11 cas (7%) ;
- le mivacurium dans 2 cas. (1 %) cas.

Trois (2%) patients ont été sensibilisés à deux NMBA injectés en même temps au cours de la chirurgie (suxaméthonium et atracurium).

La majorité des réactions allergiques étaient sévères.
Le principal signe clinique observé était le collapsus cardiovasculaire. L'épinéphrine, un traitement d'urgence contre les allergies, a été utilisée dans 145 cas (87 %) pour traiter la réaction.

Les résultats de l'objectif primaire ont mis en évidence que la consommation de pholcodine 12 mois précédant une anesthésie était associée à un risque statistiquement élevé d'anaphylaxie liée au NMBA, ce qui confirme le lien entre exposition et anaphylaxie.

De plus, l'exposition professionnelle aux ammoniums quaternaires (AQ) (par le biais de cosmétiques, désinfectants, aliments) étaient également associés à l'anaphylaxie liée au NMBA. Ce point rejoint le constat fait aux Etats-Unis en 2011, où la survenue d'IgE spécifiques anti-AQ étaient élevés alors que la pholcodine n'était pas commercialisée aux Etats-Unis.

Enfin, les antécédents de maladies hépato-gastro-intestinales étaient un facteur de risque supplémentaire significatif. Ce résultat peut s'expliquer par le fait de prendre du sirop contre la toux en cas de reflux gastro-œsophagien par exemple.

Concernant les résultats de l'objectif secondaire, ils ont montré que les valeurs des IgE spécifiques anti-AQ et anti-pholcodine permettaient bien de distinguer les cas des témoins. Cela confirme la présence d'épitopes communs entre la pholcodine et les NMBA.

Les résultats préliminaires de l'étude ALPHO présentée ci-dessus ont été reçus par l'ANSM le 30 juin 2022 et ont mis en évidence la relation entre la consommation de pholcodine et l'anaphylaxie périopératoire avec les NMBA.

F. Déclenchement de la procédure 107i et réévaluation

Au vu des premiers résultats de l'étude PASS et de sa très faible probabilité de changements à la réception des résultats définitifs, de la gravité et de l'imprévisibilité de ce risque d'allergie croisée et sachant que les médicaments contenant de la pholcodine sont utilisés pour traiter des symptômes ne mettant pas la vie des patients en danger, l'ANSM a alors estimé que la balance bénéfique/risque de la pholcodine n'était plus favorable.

Le 19 août 2022, l'ANSM a déclenché la procédure d'urgence de l'Union au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact de ces résultats et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou retrait des AMM disponibles.

L'annonce de la procédure urgente a été faite par le PRAC le 1er septembre 2022 avec :

- Une liste de questions obligatoires pour les titulaires d'AMM dont les réponses étaient attendues pour le 26 septembre 2022,
- La notification déclenchant la procédure et le contexte scientifique,
- Les listes des médicaments concernés et,
- Le calendrier adopté par le PRAC

Le 8 septembre 2022, une lettre aux professionnels de santé (appelée aussi DHPC : Direct Healthcare Professional Communications) a été publiée indiquant la suspension des autorisations de mise sur la marché des produits contenant de la pholcodine (y compris les associations) et le rappel de lots des boites présentes sur le marché, en attendant les conclusions du PRAC.
Les spécialités concernées en France étaient :

- DIMETANE SANS SUCRE 133mg/ml, sirop (BIOCODEX)
- BIOCALYPTOL 6,55mg/5ml SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au malitol liquide (ZAMBON)
- BIOCALYPTOL, sirop (ZAMBON)
- PHOLCODINE BIOGARAN 6,55mg/5ml, sirop (BIOGARAN)

Les résultats définitifs de l'étude ALPHO reçus le 15 septembre 2022 sont venus s'ajouter aux preuves cumulées de ces dernières années, selon lesquelles la pholcodine est un facteur de risque important pour l'anaphylaxie liée aux NMBA. Le PRAC a également rappelé qu'une étude menée en Norvège où, 6 ans après le retrait du marché des produits contenant de la pholcodine, la population était devenue moins sensibilisées aux IgE et plus tolérante aux NMBA [55].

Le PRAC a donc établi un lien de causalité entre la consommation de pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA.

Malgré le faible nombre de cas rapportés d'anaphylaxie spécifiquement liés à la pholcodine, l'anaphylaxie périopératoire est un problème médical rare mais grave car elle met la vie du patient en danger, avec un risque de mortalité élevée. Par conséquent, des mesures de minimisation du risque sont nécessaires pour réduire son incidence.

Le PRAC s'est donc penché sur ces mesures potentielles afin de réduire le risque d'anaphylaxie à un niveau acceptable comme par exemple des restrictions d'indication, une nouvelle mise à jour du RCP ou une carte de surveillance du patient.

Cependant le PRAC n'a pas considéré ces mesures comme appropriées pour réduire le risque d'anaphylaxie liée aux NMBA à un niveau acceptable. Les exemples cités ci-dessus de minimisation du risque pourraient diminuer le nombre de patients exposés mais elles ne réduiraient pas le risque d'anaphylaxie liée aux NMBA.

Le PRAC n'a également pas pu établir des mesures permettant aux professionnels de santé d'identifier les patients traités par pholcodine à risque de développer une réaction allergique. Aucune caractéristique spécifique n'a pu être établi chez les patients ayant été traités par pholcodine donc tous ces patients sont considérés à risque.

Rappelons que d'autres alternatives thérapeutiques pour le traitement de la toux sèche sont disponibles dans l'UE comme le dextrométhorphane ou la codéine (disponibles sous prescription médicale en la France).
De plus, le PRAC a souligné que les symptômes de la toux sont sans gravité. Ainsi, le retrait du marché de la pholcodine n'aurait pas de conséquence notable dans la prise en charge de la toux sèche.

Les soumissions écrites des parties prenantes (patients, professionnels de santé) ont également été prises en compte dans la réévaluation.
Les patients et professionnels de santé ont noté que la toux sèche était un problème de santé impactant considérablement la qualité de vie donc elle nécessite une prise en charge adaptée avec des antitussifs efficaces.

La Croatie et la Slovénie ont rapporté que la pholcodine était l'un des médicaments contre la toux sèche les plus efficaces par rapport aux autres produits sur le marché et qu'elle ne présentait aucun effet indésirable grave.

Concernant l'anaphylaxie potentielle liée aux NMBA, les parties prenantes ont demandé à ce que des informations plus détaillées soient fournies dans la notice et le RCP des produits commercialisés, notamment les populations à haut risque de développer une réaction anaphylactique.

En parallèle des recherches sur l'allergie croisée entre la pholcodine et les curares, le PRAC a également cherché à réévaluer l'efficacité et la sécurité globale de la pholcodine, mais aucune nouvelle donnée quant à l'efficacité de la pholcodine dans le traitement symptomatique de la toux non productive n'a été publiée depuis la première saisine en 2011.

Rappelons que la dernière étude menée sur l'efficacité et la sécurité de pholcodine a été conduite par Equinozzi et al. en 2006 [24]. Ils ont prouvé dans une étude comparative l'efficacité d'une cure de 3 jours de pholcodine similaire au dextrométhorphane dans le traitement de la toux non productive, avec une fréquence d'effets indésirables inférieure à celle du dextrométhorphane.
Malgré les biais évidents dans cette étude, l'effet de la pholcodine a été observé peu après l'administration du traitement et converge vers les mêmes conclusions que les études menées entre 1956 et 1987.

En 2013, Blanchard et al. [56] ont rappelé dans une revue détaillant les données précliniques et cliniques déjà connues que la pholcodine avait un effet au moins aussi puissant que la codéine avec un effet plus durable dans le temps. Son profil de toxicité, autant sur la fréquence que l'intensité des effets indésirables, est comparable voire moindre par rapport à celui de la codéine. Enfin, la pholcodine n'engendrait aucune tolérance ou dépendance.

En ce qui concerne le profil de tolérance, sans compter les problèmes d'anaphylaxie liée aux NMBA, les troubles gastro-intestinaux et psychiatriques sont restés les effets indésirables les plus rapportés, sans changement particulier.

G. Conclusions des différentes instances

Au vu des différents éléments évoqués, le PRAC a statué au 1er décembre 2022 que le risque de réaction anaphylactique périopératoire liée aux NMBA l'emportait sur le bénéfice procuré par la pholcodine dans le traitement de la toux sèche et a donc recommandé le retrait des AMM des produits contenant de la pholcodine.

Le comité a réalisé une DHPC pour informer les professionnels de santé des conclusions de la réévaluation et donc de l'indisponibilité prochaine des produits contenant de la pholcodine.

Le 14 décembre 2022, le CMDh a approuvé les conclusions générales du PRAC [57].

En conséquence, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine a été déclaré défavorable. La Commission Européenne a demandé, le 6 mars 2023, le retrait des autorisations de mise sur le marché des produits contenant de la pholcodine, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE. [46]

V. Conclusion

La pholcodine est un produit très ancien, commercialisée en France entre 1970 et 2023. Malgré son appartenance à la famille des opiacés et sa ressemblance structurale avec la morphine ou la codéine, la pholcodine n'induit pas de problèmes de dépendance ou de tolérance. C'est pourquoi son utilisation est très courante.

Mais c'est en 2010 que l'usage de la pholcodine a commencé à être discuté par les autorités nationales en raison d'un risque potentiel de sensibilité croisée entre la pholcodine et les curares utilisés lors d'anesthésie pour intervention chirurgicale.
L'EMA entreprend alors une réévaluation de sa balance bénéfice/risque dont les conclusions n'indiquent pas un retrait du marché mais une étude PASS imposée aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de la pholcodine afin d'étudier de plus près ce lien entre la pholcodine et les curares.

En 2022, les premiers résultats de l'étude PASS conduisent l'EMA à déclencher une procédure d'urgence pour une deuxième réévaluation de la balance bénéfice/risque de la pholcodine. Les conclusions sont cette fois claires : les risques d'allergies croisées entre les curares et la pholcodine l'emportent sur les bénéfices. En effet, il a été démontré que la pholcodine induit la production d'IgE pouvant conduire à une sensibilisation aux NMBA, et donc conduire au risque d'anaphylaxie lors d'une intervention chirurgicale. Les produits à base de pholcodine (seule ou en association) sont donc retirés du marché depuis avril 2023.

Il est important de souligner qu'il n'y aura pas de réel impact sur le traitement de la toux car il existe encore beaucoup de spécialités sur le marché dans cette indication.

Enfin, au vu de la forte consommation des antitussifs, les autorités nationales doivent continuer de surveiller l'efficacité et les risques d'effets indésirables de ces produits.

Références bibliographiques

1. Findlay JWA. Pholcodine. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1988;13(1):5-17.

2. Masson E. L'allergie à la pholcodine et sensibilisation aux curares [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1044456/l-allergie-a-la-pholcodine-et-sensibilisation-aux-

3. Académie Nationale de Pharmacie. Hémisynthèse [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/H%C3%A9misynth%C3%A8se

4. Juilliard O. OPIUM - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/opium/

5. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/

6. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - BIOCALYPTOL, sirop [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60703829&typedoc=R

7. Chen ZR, Bochner F, Somogyi A. Pharmacokinetics of pholcodine in healthy volunteers: single and chronic dosing studies. Br J Clin Pharmacol. oct 1988;26(4):445-53.

8. Findlay JW, Fowle AS, Butz RF, Jones EC, Weatherley BC, Welch RM, et al. Comparative disposition of codeine and pholcodine in man after single oral doses. Br J Clin Pharmacol. juill 1986;22(1):61-71.

9. Johansen M, Rasmussen KE, Christophersen AS, Skuterud B. Metabolic study of pholcodine in urine using enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) and capillary gas chromatography. Acta Pharm Nord. 1991;3(2):91-4.

10. Rodde D. Antitussifs et mucolytiques [Internet]. Quotidien du Pharmacien. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/antitussifs-et-mucolytiques

11. VIDAL. Pholcodine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pholcodine-2753.html

12. VIDAL. Chlorphénamine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/chlorphenamine-6728.html

13. VIDAL. Biclotymol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/biclotymol-3765.html

14. VIDAL. Gaïacol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/gaiacol-1583.html

15. VIDAL. Erysimum : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/erysimum-4112.html

16. Cahen, Raymond. The pharmacology of pholcodine [Internet]. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1961 Issue 2 - 003. 1961 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: //www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1961-01-01_2_page004.html

17. Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. Bull World Health Organ. 1969;40(3):425-54.

18. Raymond Cahen. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1961 Issue 2 - 003 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. 1961 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: //www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1961-01-01_2_page004.html

19. James V.Lowry. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1958 Issue 1 - 002 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. 1958 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: //www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1958-01-01_1_page003.html

20. OMS. CIM-11 : Classification Internationale des Maladies Onzième Révision [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http://id.who.int/icd/entity/1120716949

21. OFDT. Glossaire sur l'étude des drogues et des addictions : R - U [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/glossaire/r-u/

22. Heffron CE. Preliminary evaluation of pholcodine, a new antitussive agent. J New Drugs. 1961;1:217-22.

23. EMA. Assessment Report for Pholcodine containing medicinal products. 17 févr 2012; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/pholcodine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf

24. Equinozzi R, Robuschi M, Italian Investigational Study Group on Pholcodine in Acute Cough. Comparative efficacy and tolerability of pholcodine

and dextromethorphan in the management of patients with acute, non-productive cough : a randomized, double-blind, multicenter study. Treat Respir Med. 2006;5(6):509-13.

25. Base de données publique des médicaments. Glossaire - Mésusage [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/glossaire/mesusage.php

26. Base de données publique des médicaments. Glossaire - Listes I et II [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/glossaire/listes.php

27. ANSM. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance [Internet]. ANSM. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance

28. EMA. EudraVigilance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance

29. EMA. Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPD) training [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/extended-eudravigilance-medicinal-product-dictionary-xevmpd-training

30. MedDRA. MedDRA - How to Use - Support documentation [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english

31. ANSM. Glossaire ANSM | S - Signal [Internet]. ANSM. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/glossaire/S

32. Bénézech, M, Chapenoire, S, Miras, A, Favarel-Garrigues, J-C. Interrogations diagnostiques et thérapeutiques sur un cas de manie confuse d'évolution létale [Internet]. ScienceDirect. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003448712001382

33. Esnault P, Prunet B, Lacroix G, D'Aranda E, Gaillard Y, Boret H. Instantaneous rigor after fatal pholcodine intoxication. Br J Clin Pharmacol. 2013;77(3):578-9.

34. Eysseric H, Saviuc, P, Deveaux, M, Gaulier JM, Dumestre-Toulet, V, Ricordel, I, et al. Quelles concentrations potentiellement toxiques ou létales pour la pholcodine ? Etude rétrospective de 127 cas de décès médico-légaux. In 2007.

35. Epain M, Cartiser N, Bévalot F, Fanton L. Toxicological detection of pholcodine in blood, urine and hair in three cases of fatal intoxication. Forensic Science International. 1 oct 2021;327:110975.

36. Sastre C, Baillif-Couniou V, Fabresse N, Ameline A, Kintz P, Gaulier JM, et al. Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise. Toxicologie Analytique et Clinique. 1 sept 2022;34(3):151-8.

37. Stallergènes Greer. Allergies croisées [Internet]. 2022 [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: https://stallergenesgreer.fr/allergies-croisees

38. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature. 17 nov 1983;306(5940):262-4.

39. Paul Michel Mertes, François Alla, Philippe Tréchot, Yves Auroy, Eric Jougla, Groupe d'Etudes des Récations Anaphylactoïdes Peranestésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey [Internet]. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00370-8/fulltext

40. Mertes P.M, Regnier M.-A, Guéant-Rodriguez R.M, Mouton-Faivre C, Malinovsky J.M, Guéant J.-L, et al. Controverse : la sensibilisation aux ammoniums quaternaires est impliquée dans l'allergie aux curares [Internet]. [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877032010000485

41. Johansson SGO, Florvaag E, Öman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJN, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. Allergy. 2010;65(4):498-502.

42. Mertes PM, Malinovsky JM, Petitpain N. Relation curares et pholcodine. Revue Française d'Allergologie. 1 avr 2012;52(3):185-8.

43. Ing Lorenzini K, Desmeules J, Piguet V. Is pholcodine a dangerous cough suppressant? Eur J Anaesthesiol. nov 2015;32(11):749-50.

44. Johansson SGO, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. Allergy. mai 2009;64(5):820-1.

45. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. Allergy. 2011;66(7):955-60.

46. UE. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. janv 1, 2022. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2022-01-01/fra

47. EMA. Questions and answers: Article 31 pharmacovigilance referrals [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/questions-answers-article-31-pharmacovigilance-referrals

48. EMA. Questions and answers: Urgent Union procedures (Article 107i) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/questions-answers-urgent-union-procedures-article-107i

49. EMA. Pholcodine [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine

50. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). 9 oct 2017; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf

51. ANSM. Actualité - Risque d'allergie grave aux curares en cas d'utilisation des sirops contre la toux contenant de la pholcodine : suspension des AMM et retrait des lots [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine

52. Sadleir PHM, Clarke RC, Goddard CE, Day C, Weightman W, Middleditch A, et al. Relationship of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents, obesity, and pholcodine consumption: a case-control study. British Journal of Anaesthesia. 1 mai 2021;126(5):940-8.

53. Central Hospital, Nancy, France. Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents and Pholcodine Exposure. Case-control Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 déc [cité 30 avr 2023]. Report No.: study/NCT02250729. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02250729

54. Mertes PM, Petitpain N, Tacquard C, Delpuech M, Baumann C, Malinovsky JM, et al. Pholcodine exposure increases the risk of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the ALPHO case-control study. British Journal of Anaesthesia [Internet]. 24 mars 2023 [cité 10 mai 2023];0(0). Disponible sur: https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(23)00104-6/fulltext

55. de Pater GH. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents [Internet]. Wiley Online Library. 2017 [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13081

56. Blanchard. E, Tunon de Lara. M. Quel rôle pour la pholcodine dans le traitement de la toux, en 2013 ? [Internet]. Sciences Direct. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595716309052?via%3Dihub

57. EMA. Pholcodine-containing medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine-containing-medicinal-products

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

La pholcodine est un opiacé commercialisé dans le traitement de la toux non productive depuis les années 1950 dans le monde, et en 1970 en France. Malgré son appartenance à la famille des opiacés, la pholcodine est une substance montrée sans risque de dépendance et tolérance, ce qui a permis sa commercialisation en vente libre pendant plus de quarante ans et son utilisation large.

Plusieurs cas d'intoxications par surdosage ont été identifiés ainsi qu'un risque potentiel de sensibilité croisée entre la pholcodine et les curares utilisés lors d'anesthésie pour des interventions chirurgicales conduisant la pholcodine à être inscrite sur la Liste I des substances vénéneuses en 2011.

L'analyse de plusieurs bases de données a permis de mettre en évidence que la pholcodine était peu impliquée dans des cas d'overdose, contrairement à la codéine utilisée également comme antitussif.
De plus, ce travail propose une analyse des processus d'évaluation du bénéfice/risque de la pholcodine menés en 2011 puis en 2022 par l'Agence Européenne du Médicament et qui ont conduit au retrait du marché de la pholcodine en mars 2023.

Mots-clés : pholcodine, allergies, curares, opiacés, mésusages, bénéfice/risque, antitussifs